

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（総括）

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関する研究
業務主任者 齋藤豊 国立がん研究センター 中央病院・内視鏡科 科長・センター長

研究要旨：

表面型消化管がんの早期発見は困難である。がん研究開発費において、消化管がんに対する特異的蛍光内視鏡の開発を行ってきた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、同時に微小転移の術中診断や特異的治療への応用の可能性を検討することを目的として、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 3)GGTなどの蛍光観察による早期発見 4)ALA 内服蛍光観察による早期発見 5)特異的蛍光内視鏡技術を用いた特異的治療 6)消化管がんの病理組織診断および共焦点レーザー顕微内視鏡画像との対比 7)特異的蛍光内視鏡技術を用いた微小転移の術中診断について研究している。

がん特異的膜蛋白を同定し、それにもとづいた特異的蛍光プローブを開発する。特異的蛍光プローブの内視鏡治療検体を用いた解析、早期大腸癌患者に於ける ALA による分子イメージング解析の結果から従来、診断困難な早期癌の蛍光分子イメージングの可能性が示されたことは大きな成果である。今後、新規の蛍光プローブの探索を継続するとともに、外科領域における微小転移診断にも臨床応用することで、リンパ節転移の郭清範囲など患者 QOL に大きく寄与することが可能である。さらには、診断と同時に特異的蛍光内視鏡技術を用いた特異的内視鏡治療への期待も大きい。

齋藤 豊 国立がん研究センター 中央病院 内視鏡科科長・センター長
松田 尚久 国立がん研究センター 中央病院・内視鏡科 医長
小田 一郎 国立がん研究センター 中央病院・内視鏡科 医長
阿部 清一郎 国立がん研究センター 中央病院・内視鏡科 医員
浦野 泰照 東京大学大学院 医学系研究科 教授
光永 真人 東京慈恵会医科大学付属病院 内科学講座 消化器・肝臓内科 診療医
尾野 雅哉 国立がん研究センター 研究所・創薬臨床研究分野・プロテオミクスユニット長
金光 幸秀 国立がん研究センター 中央病院・大腸外科 科長
山田 康秀 国立がん研究センター中央病院・消化管内科 医長
関根 茂樹 国立がん研究センター中央病院・病理科 医長

A . 研究目的

表面型消化管がんの早期発見は困難である。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、同じ消化管でも大腸、胃における臨床の有用性・意義は十分でない。がん研究開発費において、消化管がんに対する特異的蛍光内視鏡の開発を行ってきた。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、同時に微小転移の術中診断や特異的治療への応用の可能性を検討することを目的としている。

B . 研究方法

下記のテーマを検討する。

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

3) GGTなどの蛍光観察による早期発見

4) ALA内服蛍光観察による早期発見

5) 特異的蛍光内視鏡技術を用いた特異的治療

6) 消化管がんの病理組織診断および共焦点レーザー顕微内視鏡画像との対比

7) 特異的蛍光内視鏡技術を用いた微小転移の術中診断

1) 早期がんの特異的な膜タンパク抗原の探索；新規『蛍光プローブ』のさらなる開発に向けて、プロテオーム解析技術2DICALを用いて、消化管早期がんの特異的な膜タンパク抗原の探索を行う。

2) 新規『蛍光プローブ』の開発；GGT高発現以外のがん腫における新規マーカー酵素として、カテプシンB/Lを標的としたプローブの開発を行い、細胞レベル、動物モデル、ヒトがん組織を用い、蛍光活性の確認を行う。

3) GGTなどの蛍光観察による早期発見；

様々ながん細胞で発現亢進しているGGT活性を検出し、「がん細胞」だけを光らせる新規『蛍光プローブ』を開発し、これまで、表面型大腸癌の内視鏡切除検体を用いてGGT蛍光活性を確認した。今後、GGT以外のより感度・特異度の高いターゲットの探索を行う。プローブライブラリーを活用した消化管がんイメージングターゲットの探索、及び最適化されたプローブのヒトがんESD検体への適用を行う。

4) ALA内服蛍光観察による早期発見；ALA内服後患者の蛍光観察において、表面型の大腸上皮性腫瘍の患者に対するPilot研究では、これまで82%の赤色蛍光が確認され、早期発見の可能性が示唆された。今後は外科手術例の浸潤癌において転移巣における蛍光イメージングと原発巣イメージングとの相関を検討し、原発巣の蛍光イメージングから術前に転移予測が可能か評価する。

4-2) 新規にプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡検査所見と病理組織学的所見の比較により消化管腫瘍性病変の診断に有用な所見を探索する。まず国立がん研究センター中央病院・東病院の2施設で40例のPilot研究を行う。その後、プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡検査に必要な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、先進医療Bの制度を利用し、プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡を導入済みの国内8施設で多施設前向き臨床試験を予定している。

5) 特異的蛍光内視鏡技術を用いた特異的治療；蛍光プローブIR700とがん分子標的的特異的モノクローナル抗体を用いて、新たな癌特異的光線治療法（PIT）を開発し、消化管癌に対する内視鏡PITの応用化を目指し、臨床前試験としての基礎研究を行ってきた。今後、担癌マウスモデルを用いて、

PIT の治療効果を増強できる方法を評価し、臨床応用化へ向けた更なる検討を加えていく。

6)消化管がんの病理組織診断および共焦点レーザー顕微内視鏡画像との対比；ESD、外科手術検体における GGT 活性を、病理組織検体と対比することで早期がんにおける GGT 活性の組織学的検証を行う。内視鏡治療・外科手術患者における治療前診断における共焦点レーザー顕微内視鏡画像と病理組織像との対比から、共焦点顕微内視

鏡観察における内視鏡所見分類の確立と、共焦点顕微内視鏡の Virtual histology としての有用性と限界を明らかにする。

7)特異的蛍光内視鏡技術を用いた微小転移の術中診断；ALA 内服後患者の蛍光観察により、消化管（胃・大腸）癌リンパ節転移、腹膜転移など術中診断への応用を模索する。また、GGT 蛍光観察による進行がん切除検体での最適化されたプローブ蛍光活性の確認後、微小転移の術中診断への応用を模索する。

消化管がん早期診断



(倫理面への配慮)

すべての臨床研究は「世界医師会ヘルシンキ宣言(2013年フォルタレザ改正)」および「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)」に従って行った。また各施設の倫理委員会で承認され、検体に関しては、審査で承認された方法で採取保管され、検体の個人情報が出漏りすることがないように匿名化が厳重に行われるように配慮している。動物実験は実験動物委員会で承認されている。

C. 研究結果

1) 早期がんの特異的な膜タンパク抗原の探索; 大腸生検材料から2DICALを用いて、正常粘膜、腺腫、癌で変動するタンパク質を同定することが可能であった。本年度は、質量分析計で生成されるペプチドデータから、より効率よくタンパク質の量的変動を取得するために新しくプログラムを開発し、システムとして稼働させた。さらに、既存のソフトウェアであるクロスパスを用いて、正常粘膜、腺腫、癌で特異的に変化するパスウェイから、高い精度での大腸がん診断用抗体蛍光プローブを作成可能な大腸がん特有のタンパク質を探索するシステムを導入し2DICALで得られたプロテオームデータファイルをクロスパスで効率よく解析できるプログラムの開発を行った。

2) 新規『蛍光プローブ』の開発; 大腸がんESDサンプルへ各種プローブを適用したところ、67%の検体でがん部位を蛍光画像から特定することが可能であった。また一例だけ adenoma 部位に比べて有意に adenocarcinoma 部位の蛍光強度が強いイメージング画像も得られ、GGT 活性を活用することで両病変部位を見分けることも可能であることが示唆された。胃がん ESD

サンプルへも様々なプローブの適用を開始したが、「がん>正常」となるプローブは現在のところ見つかっていない。一例だけがん部位の蛍光が有意に弱く、不染となるサンプルが存在した。適切なアミノペプチダーゼ活性検出蛍光プローブの適用により、大腸がん、胃がんの新鮮 ESD 検体中に存在するがん部位を検出可能であることが明らかとなった。

3) GGT などの蛍光観察による早期発見; 内視鏡的に切除した大腸上皮性腫瘍 30 病変を対象とした。新鮮切除検体に gGlu-HMRG1000 μ l を 50 μ M もしくは 500 μ M の濃度で撒布し、Discovery を用いて撒布後 30 秒 15 分間の蛍光イメージングを撮像した。蛍光陽性は 20 例(67%)、陰性は 10 例(33%)であった。癌 17 病変では、陽性 13 例(76%)、腺腫 13 病変では、陽性 7 例(54%)であった。gGlu-HMRG の局所撒布により、大腸上皮性腫瘍に対する短時間で選択的な蛍光イメージングが可能であった。

4) ALA 内服蛍光観察による早期発見; 内視鏡治療、外科切除が予定されている大腸上皮性腫瘍 23 症例 27 病変を対象とし、5-ALA(20mg/kg)を内服投与し、病変を研究用内視鏡、VLD-EX を使用して赤色蛍光の有無を検討した。結腸/直腸; 18/9, 表面型/隆起型; 12/15, 腫瘍径中央値 30mm, 腺腫/M 癌/SM 癌; 8/9/10 であった。赤色蛍光陽性率は 81.5%(22/27)、組織型別では、腺腫 62.5%(5/8), M 癌 77.8%(7/9), SM 癌 100%(10/10)であった。

5) 特異的蛍光内視鏡技術を用いた特異的治療; nu/nu マウスに NCI-N87 細胞および MKN-45 細胞を $3 \sim 5 \times 10^6$ 細胞の皮下移植し、腫瘍モデルを作製したところ、7 日後には径 5mm 程度の腫瘍が生着した。この時点で 50 μ g の Tra-IR700 を静注したところ、HER2 特異的な IR700 の局在を in vivo イメージングシステムにて 24 時間後より

確認可能であった。IR700の標的腫瘍特異的な集積は、Tra-IR700静注24～48時間後に最も高かった。そこで、Tra-IR700静注24時間後にIR700集積腫瘍に対して近赤外光を照射すると、対照群に比して腫瘍体積の増大を抑制することが可能であった。更に、その効果は5-FUの併用投与により増強された。

6)消化管がんの病理組織診断および共焦点レーザー顕微内視鏡画像との対比；蛍光内視鏡で用いる蛍光観察による腫瘍観察の所見の分子基盤を理解するため、組織標本を用いて蛍光発生に重要なGGTの発現分布を組織標本上で明らかにするため、本年度中はex vivoでの蛍光観察を行う試料の選定とそのサンプルを用いた免疫染色の手順について打ち合わせを行った。また、免疫組織化学染色に用いる1次抗体の選定を行った。

7)特異的蛍光内視鏡技術を用いた微小転移の術中診断；ALAを取り込んだ原発巣と転移リンパ節の検出方法について検討を重ね、測定手技を確立した後に研究実施計画書を作成した。平成27年度は施設のIRB審査承認を得て患者登録を開始する。平成27～28年度は登録を進め、登録を完遂して解析を行う。

D. 考察

1)新規の臨床材料の解析を進め、改良された解析システムと新規に導入されたシステムを用い、大腸がん診断用抗体蛍光プローブを作成可能な大腸がん特有のタンパク質を探索する。システムとして完成するためには、さらなる症例を解析し、検証を進めていく必要がある。これらは来年度の研究の重要な課題として取り組む必要がある。

2)GGTは細胞内グルタチオンの生合成に重

要な役割を果たすことが知られており、その高い増殖活性から細胞内グルタチオンを常に供給する必要がある一部のがんで、特にその発現量が増加していることが知られている。今回得られた大腸がんESD検体でのイメージング結果は、このがん細胞特徴を生きている状態で蛍光可視化に成功したためであると考えている。

3)今後はプローブライブラリーを活用してGGT以外のより感度・特異度の高いターゲットの探索を行い、得られた結果をもとに、最適化されたプローブのヒトがんESD検体への適用を予定している。

4)5-ALA内服後に大腸腫瘍性病変の赤色蛍光をリアルタイムに観察可能であった。また、その蛍光波長と相対的蛍光強度をVLD-EXにて客観的に確認することが可能であった。今後、転移巣における蛍光イメージングと原発巣イメージングとの相関を検討し、原発巣の蛍光イメージングから術前に転移予測が可能か評価し、術中イメージングの臨床試験を計画する予定である。

5)がん特異的モノクローナル抗体にIR700を結合させた化合物と抗がん剤を併用した治療法によって、分子標的的特異的な蛍光診断および蛍光分子イメージングをガイドとした光線治療(photoimmunotherapy)の効果を増強させることが可能であった。

6)プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡検査所見と病理組織学的所見の比較により消化管腫瘍性病変の診断に有用な所見を探索する。まずは国立がん研究センター中央病院・東病院の2施設で40例のPilot研究を行う。その後、プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡検査に必要な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、先進医療Bの制度を利用し、プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡を導入済みの国内8施設で多

施設前向き臨床試験を予定している。

7) 大腸癌において、リンパ節転移は強力な予後予測因子であり、手術術式や補助化学療法
の適応を選択する上でリンパ節転移を正確に診断することは重要である。現時点で術中にリンパ節転移の有無を正確に判断することは不可能である。手術中にALAによる蛍光内視鏡診断にてリンパ節転移が高い精度で診断可能となれば、将来的には、郭清領域を縮小した低侵襲手術や郭清範囲を個別化した手術が可能となる。

E . 結論

がん特異的膜蛋白を同定し、それにもとづいた特異的蛍光プローブを開発している。特異的蛍光プローブの内視鏡治療検体を用いた解析、早期大腸癌患者に於けるALAによる分子イメージング解析の結果から従来、診断困難な早期癌の蛍光分子イメージングの可能性が示されたことは大きな成果である。今後、新規の蛍光プローブの探索を継続するとともに、外科領域における微小転移診断にも臨床応用することで、リンパ節転移の郭清範囲など患者QOLに大きく寄与することが可能である。さらには、診断と同時に特異的蛍光内視鏡技術を用いた特異的内視鏡治療への期待も大きい。

- 1) 高い精度での大腸がん診断用抗体蛍光プローブを開発するためには、解析システムのさらなる改良や網羅的情報を解析する既存の方法の導入が必要である。
- 2) 適切なアミノペプチダーゼ活性検出蛍光プローブの適用により、大腸・胃がんの新鮮ESD検体中に存在するがん部位を検出可能であることが明らかとなった。今後、本技術の臨床での使用を目指し、検討症例の拡大と安全性試験等の開始を目指し研究を継続していく。
- 3) gGlu-HMRGの局所撒布により、大腸上皮

性腫瘍の内視鏡治療検体において短時間で選択的な蛍光イメージングが可能であった。

4) 5-ALA内服後により大腸腫瘍性病変の赤色蛍光をリアルタイムに観察可能であった。その蛍光陽性率は、深達度に比例して上昇傾向を示した。

5) Photoimmunotherapyは正常組織への障害が少ない低侵襲な治療法であり、本研究の結果を基に、今後の臨床応用が展開されることが期待される。

6) 蛍光内視鏡による分子イメージングの病理組織学的裏付けを免疫組織学的に行う準備が整った。

7) 将来的に、郭清領域を縮小した低侵襲手術や郭清範囲を個別化した手術を可能とすることを目的に、リンパ節転移や腹膜播種に対するALAによる術中蛍光内視鏡診断の臨床研究を行う。

F . 健康危険情報

ALA内服蛍光観察による早期発見：対象症例23例中5例に嘔吐、1例に発疹を認めたが、いずれも軽微であった。

その他の業務項目：なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato C, Abe S, Saito Y, So Tsuruki E, Takamaru H, Makazu M, Sato Y, Sasaki H, Tanaka H, Ikezawa N, Yamada M, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T, Kushima R, Kamiya M, Maeda S, Urano Y, A Pilot Study of Fluorescent Imaging of Colorectal Tumors Using a -Glutamyl-Transpeptidase-Activatable Fluorescent Probe. Digestion 91:70-76, 2015.
- 2) Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T, Saito Y. Case52 NBI Protruding serrated

- adenoma. New Image-Enhanced Endoscopy NBI/BLI Atlas, (Supervisor) Tajiri S (Editors) Kato M, Tanaka S, Saito Y, Muto M. Nihon Medical Center, 2014.11.1, 182-183.
- 3) Sato C, Matsuda T, Saito Y. Case65 NBI Composite (s+ c) SM Carcinoma. New Image-Enhanced Endoscopy NBI/BLI Atlas, (Supervisor) Tajiri S (Editors) Kato M, Tanaka S, Saito Y, Muto M. Nihon Medical Center, 2014.11.1, 208-209.
- 4) Haruyama S, Saito Y, Kushima R. Case70 NBI BLI LST-NG, pseudo-depressed type. New Image-Enhanced Endoscopy NBI/BLI Atlas, (Supervisor) Tajiri S (Editors) Kato M, Tanaka S, Saito Y, Muto M. Nihon Medical Center, 2014.11.1, 218-221.
- 5) (Supervisor) Tajiri S (Editors) Kato M, Tanaka S, Saito Y, Muto M. New Image-Enhanced Endoscopy NBI/BLI Atlas, 2014.11.1, 1-236
- 6) Saito Y, Yamada M, So E, Abe S, Sakamoto T, Nakajima T, Otake Y, Ono A, Matsuda T. Colorectal endoscopic submucosal dissection: Technical advantages compared to endoscopic mucosal resection and minimally invasive surgery. Dig Endosc. 2014 Jan;26 Suppl 1:52-61.
- 7) Arezzo A, Passera R, Saito Y, Sakamoto T, Kobayashi N, Sakamoto N, Yoshida N, Naito Y, Fujishiro M, Niimi K, Ohya T, Ohata K, Okamura S, Iizuka S, Takeuchi Y, Uedo N, Fusaroli P, Bonino MA, Verra M, Morino M. Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic microsurgery for large noninvasive rectal lesions. Surg Endosc. 2014 Feb;28(2):427-38.
- 8) Saito Y, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T. Colorectal ESD: current indications and latest technical advances. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2014 Apr;24(2):245-55.
- 9) Yamada M, Fukagawa T, Nakajima T, Asada K, Sekine S, Yamashita S, Okochi-Takada E, Taniguchi H, Kushima R, Oda I, Saito Y, Ushijima T, Katai H. Hereditary diffuse gastric cancer in a Japanese family with a large deletion involving CDH1. Gastric Cancer. 2014 Oct;17(4):750-6.
- 10) Yoshida N, Saito Y, Hirose R, Ogiso K, Inada Y, Yagi N, Naito Y, Otake Y, Nakajima T, Matsuda T, Yanagisawa A, Itoh Y. Endoscopic Mucosal Resection for Middle and Large Colorectal Polyps with a Double-Loop Snare. Digestion. 2014 Dec 17;90(4):232-239.
- 11) 齋藤豊、松田尚久、藤井隆広：「拡大内視鏡研究会」の10年の歩み 4. 大腸、監修：工藤進英、吉田茂昭、編集：拡大内視鏡研究会、拡大内視鏡 極限に挑む、日本メディカルセンター、2014.10.25:33-36
- 12) 松田尚久、齋藤豊、藤井隆広：3. 大腸 4. 早期大腸癌に対する pit pattern 診断-肉眼型別検討：c, LST-NG、監修：工藤進英、吉田茂明、編集：拡大内視鏡研究会、拡大内視鏡 極限に挑む、日本メディカルセンター、2014.10.25:151-162
- 13) 齋藤豊、松田尚久、藤井隆広：治療 1 処置および治療 内視鏡的粘膜切除術 (EMR)、内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) -大腸、監修：一般財団法人日本消化器病学会、編集：「消化器病診療 (第2版)」編集委員会、消化器病診療 第2版、医学書院、2014.10.31:333-336
- 14) 齋藤豊、山田真善、曾絵里子、高丸博之、坂本琢、大竹陽介、中島健、松田尚久、

- 九嶋亮治： .LST に対する E S D 治療の基本とピットフォール(1)EMR/ESD の選択基準, 分割 EMR 許容の是非、生検の是非、INTESTINE 2014 ; 18(1):69-78
- 15) 山田真善、齋藤豊、坂本琢、中島健、松田尚久：大腸内視鏡治療の最前線 3.ESD を選択すべき大腸腫瘍、Modern Physician 2014;34(5):580-584
- 16) 齋藤豊、高丸博之、山田真善、坂本琢、大竹陽介、中島健、松田尚久、九嶋亮治：state of the art 大腸癌治療ガイドライン改訂のポイント[内視鏡治療]、大腸がん perspective2014;1(1):19-24
- 17) 齋藤豊、高丸博之、松田尚久：大腸 E S D の最前線、医学のあゆみ 2014 ; 250 (10) :969-975
- 18) 山田真善、齋藤豊、坂本琢、中島健、松田尚久：[大腸]大腸病変に対するスタンダードなアプローチ、消化器内視鏡 2014 ; 26(9) :1326-1332
- 19) 齋藤豊：CO2 送気の導入：消化器内視鏡 2014 ; 26(9) :1418-1419
- 20) 池澤伸明、齋藤豊、松田尚久： . 限局性病変・単発病変 1 . 隆起性病変 A . 上皮の変化を伴うもの LST-G , LST-NG、消化器内視鏡 2014;26 (12) :1982-1983
- 21) Watanabe R, Hanaoka H, Sato K, Nagaya T, Harada T, Mitsunaga M, et al. Photoimmunotherapy targeting prostate-specific membrane antigen: are antibody fragments as effective as antibodies? J Nucl Med. 2015;56:140-4.
- 22) Sato C, Abe S, Saito Y, So Tsuruki E, Takamaru H, Makazu M, Sato Y, Sasaki H, Tanaka H, Ikezawa N, Yamada M, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T, Kushima R, Kamiya M, Maeda S, Urano Y, A Pilot Study of Fluorescent Imaging of Colorectal Tumors Using a -Glutamyl-Transpeptidase-Activatable Fluorescent Probe. Digestion 91:70-76, 2015.
- 23) Taira N., Yamaguchi T., Kimura J., Lu Z. G., Fukuda S., Higashiyama S., Ono M., Yoshida K. Induction of amphiregulin by p53 promotes apoptosis via control of microRNA biogenesis in response to DNA damage. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 111, 717-22. (2014).
- 24) Matsukawa S., Morita K. I., Negishi A., Harada H., Nakajima Y., Shimamoto H., Tomioka H., Tanaka K., Ono M., Yamada T., Omura K. Galectin-7 as a potential predictive marker of chemo- and/or radio-therapy resistance in oral squamous cell carcinoma. Cancer Med. 3, 349-61. (2014).
- 25) Kobayashi E., Satow R., Ono M., Masuda M., Honda K., Sakuma T., Kawai A., Morioka H., Toyama Y., Yamada T. MicroRNA expression and functional profiles of osteosarcoma. Oncology. 86, 94-103. (2014).
- 26) Masuda M., Chen W. Y., Miyanaga A., Nakamura Y., Kawasaki K., Sakuma T., Ono M., Chen C. L., Honda K., Yamada T. Alternative mTOR signal activation in sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma cells revealed by array-based pathway profiling. Mol. Cell. Proteomics. 13, 1429-38. (2014)
- 27) Kagami Y., Nihira K., Wada S., Ono M., Honda M., Yoshida K. Mps1 phosphorylation of condensin II controls chromosome condensation at the onset of mitosis. Journal of cell biology. 205, 781-790. (2014).

28) Kamita M., Mori T., Sakai Y., Ito S., Gomi M., Miyamoto Y., Harada A., Niida S., Yamada T., Watanabe K., Ono M.
 Proteomic analysis of ligamentum flavum from patients with lumbar spinal stenosis. *Proteomics*. in press. (2015).
 29) 尾野雅哉. プロテオーム解析システム 2DICAL を用いたバイオマーカー開発.
 医学のあゆみ. 251, 984-988. (2014).
 30) 尾野雅哉, 斎藤豊, 山田康秀
 LCMS 解析手法 2DICAL を用いた大腸癌関連マーカーの開発. *G.I. Research*. 23, 31-37. (2015).

2. 学会発表

1) Chiko Sato, Seiichiro Abe, Eriko So, Masayoshi Yamada¹, Makomo Makazu, Hiroyuki Takamaru¹, Hayato Sasaki¹, Yasushi Matsuyama, Taku Sakamoto, Takeshi Nakajima, Takahisa Matsuda, Ryoji Kushima, Mako Kamiya, Yasuteru Urano, Yutaka Saito.
 A PILOT STUDY OF FLUORESCENT IMAGING OF COLORECTAL TUMOR USING -GLUTAMYLTRANSPEPTIDASE (GGT) FLUORESCENCE ACTIVITY PROBE. *UEGW2014*, 20th Oct, 2014, Vienna, Austria.
 2) 佐藤知子、阿部清一郎、高丸博之、山田真善、曾絵里子、眞一まこも、佐々木隼人、松山泰士、坂本琢、中島健、松田尚久、九嶋亮治、浦野泰照、斎藤豊：大腸上皮性腫瘍に対する グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) 活性検出プローブを用いた蛍光イメージングの試み、ワークショップ、口演、2014.2、第 10 回日本消化管学会総会学術集会、コラッセ福島、福島市
 3) Saito Y. 1) EAES Consensus Conference on Early Rectal Cancer. 2) ESD: Endoscopic Submucosal Dissection;

Indications, Technique and Results. Panelist as one of the selected expert.
 Lecture and Live demo. Oral Presentation and discussion. Oral Presentation and Live demo. European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Consensus Conference on Early Rectal Cancer, 3rd - 4th Mar, 2014, University of Torino, Torino, Italy.
 4) & Saito Y. Saito Y. & Otake Y. as assistant for ESD Live demos. Working in the famous National Cancer Centre, Tokyo! EMR vs ESD for colonic polyps, when and how? Japanese perspective. Live demonstrations. Lecture at Workshop Dinner, Special Dinner Lectures: 2) Lecture. 3) Live demos. 1) 2) Oral Presentation. 2) Live demos. *ENDOSCOPY 2014*, 29th -30th Mar, 2014, University of Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia.
 5) Saito Y. ESD for Colon. Panelist at SAGES/JSES Panel: Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) - When Will We catch Up With Our Japanese Colleagues? Oral Presentation and discussion. *SAGES 2014*, 4th Apr, 2014, The Salt Palace Convention Center, Salt Lake City, UT, USA
 6) Saito Y. Consensus conference Early rectal cancer. Panelist at Scientific session. Oral Presentation and discussion, *WCES-PARIS 2014*, 26th June, 2014, Palais de Congrès, Paris, France.
 7) Saito Y. Lower gastrointestinal bleeding. Colorectal ESD. 3) ESD Live demos. Lecture at Session 4 for Internists and General Practitioners. Lecture at Session 1 for Gastroenterologists and

Gastrointestinal Surgeons. Hands on (Session I and Session II). and Oral Presentations at the symposium on July 5, 2014. Transmission from Metropolitan Hospital at the Athens Endoscopy Live 2014 on July 4, 2014. 2nd Athens International Symposium, 5th July, 2014, & Athens Hilton Hotel, Metropolitan Hospital, Athens, Greece.

8) Saito Y. Resection approach for colonic LST. Live demonstration of ESD in a Tissue model. Hands on ESD stations. Coffee & Discussion about ESD Knives. Lecture. Live demo. Hands on. Lecture and discussion, and Oral Presentations. and Live demos. ESD (Endoscopic Submucosal Dissection) Workshop, 16th ~17th Oct, 2014, VIMAS Education Centre at Quad, Queen Alexandra Hospital, Portsmouth, UK.

9) Saito Y. Efficiency and clinical case presentation of BLI in colon. Lecture and Discussion. Oral Presentation, FUJIFILM's UEG Week 2014 Satellite Symposium, 20th Oct, 2014, ACV Vienna, Hall I/K, Vienna, Austria.

10) Saito Y. EFFICACY AND SAFETY OF ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION FOR EARLY STAGE COLORECTAL NEOPLASIA; RESULTS FROM A NATIONWIDE REGISTRY THROUGHOUT JAPAN. Lecture at the Symposium "Endoscopic management of early colorectal neoplasia. Oral Presentation. UEGW 2014, 21st Oct, 2014, ACV Vienna, Hall G/H, Vienna, Austria.

11) Oka S. and Saito Y. Video recorded clinical cases of colorectal tumor and Quiz. Video recorded

clinical cases in esophagus carcinoma and quiz. Lecture at the Scientific Program: WEO/A-PSDE/JGES ADEC, Session: Lower GI, Practice of narrow-band imaging (NBI) diagnosis. Lecture at the Scientific Program: WEO/A-PSDE/JGES ADEC, Session 2: Upper GI. & Oral Presentations. APDW 2014, 24th Nov, 2014, Bali Nusa Dua Convention Centre, Room7, Bali, Indonesia.

12) Saito Y. Colorectal ESD for masters: beyond the current limitations.

Lateral resection margin involvement by cancer: what's your plan? Lecture at the Session III. ESD for Treatment of Early Colorectal Cancer. Lecture at the Session IV. Lessons from Experts: How to Troubleshoot? Oral Presentations. 7th Asan International Digestive Disease Symposium (AIDDS 2014). 13th Dec, 2014, Asan Hall, Asan Institute for Life Sciences 15F., ASAN Medical Center, Seoul, Korea.

13) 齋藤豊: 大腸EMR/ESD-コツとピットフォール- 大腸内視鏡治療のQ & A、特別講演2 パネルディスカッションパネリスト、第33回大腸内視鏡検査法研究会、2014/2/20 毎日新聞社「オーバーホール」、大阪市

14) 齋藤豊: 大腸早期癌の診断と治療-ESD適応とサーベイランス-、特別講演、第12回ESD研究会 in 愛知、2014/4/10 ホテルグランドティアラ安城 1F マグノリア + ジャスミン、愛知県安城市

15) 齋藤豊: 内視鏡ライブセッション2 下部消化管、コメンテーター、第87回日本消化器内視鏡学会総会、2014/5/15 福岡国際会議場5階501、福岡市

16) 齋藤豊: 大腸画像診断・観察の実際と最近のトピック-NBI/BLI/分子イメージン

グ-、講演、第19回北多摩開業医消化器内視鏡勉強会、2014/6/7、吉祥寺第一ホテル7階「若草」、東京都

17) 齋藤豊：大腸内視鏡診断と治療-軸保持短縮法・NBI診断・ESD、特別講演、第12回阪神消化管フォーラム、2014/6/10、都ホテルニューアルカイク、尼崎市

18) 齋藤豊：大腸内視鏡診断と治療-ESD適応拡大の是非、特別講演、第127回備後内視鏡研究会、2014/6/18、福山ニューキャッスルホテル、福山市

19) 齋藤豊：Colorectal ESD-Pushing the therapeutic frontier、口演、8th colorectal Disease Symposium in Tokyo (CDST)、2014/7/26、時事通信ホール、東京都

20) 齋藤豊：大腸NBI拡大診断～国内統一分類の試みと色素拡大診断との棲み分け～、サテライトシンポジウム91、講演、JDDW2014Kobe、2014/10/25、ポートピアホテルポートピアホール(第4会場)、神戸市

21) 齋藤豊：大腸早期がんの診断とESD/EMRの選択、特別講演、2014/11/19、山口グランドホテル2F「鳳凰の間」、山口市

22) 齋藤豊：大腸腫瘍の内視鏡診断とEMR/ESD-NBI拡大分類も含めて、特別講演、2014/11/27、第3回東海大腸腫瘍セミナー、キャスルプラザホテル3F「孔雀の間」、名古屋市

23) Eriko So Tsuruki, Seiichiro Abe, Chiko Sato, Hayato Sasaki, Hiroyuki Takamaru, Masayoshi Yamada, Taku Sakamoto, Yosuke Otake, Takeshi Nakajima Takahisa Matsuda and Yutaka Saito: Evaluation of a New Endoscopic Fluorescence Imaging Modality Using Oral 5-Aminolevulinic Acid for Colorectal Tumors ポスター、2014 米国消化器病週間(2014/5 シカゴ)

24) Eriko So Tsuruki, Yutaka Saito, Masanori Sekiguchi, Seiichiro Abe: Evaluation of a New Endoscopic Fluorescence Imaging Modality Using Oral 5-Aminolevulinic Acid for Colorectal Tumors、口頭発表、第2回国際ALAポルフィリン学会(2014/11 東京)

25) 関口雅則, 鶴木(首)絵里子, 田中寛人, 池澤伸明, 高丸博之, 山田真善, 阿部清一郎, 坂本 琢, 中島 健, 松田尚久, 齋藤豊: 5-アミノレブリン酸内服による大腸腫瘍イメージングの可能性、口頭発表、第11回日本消化管学会総会(2014/2 東京)

26) Activatable Optical Imaging Probes Targeting Prostate-Specific Membrane Antigen; The Role of Antibody Fragment Platform and short PEG linker Rira Watanabe; Kazuhide Sato; Hirofumi Hanaoka; Toshiko Harada; Takahito Nakajima; Makoto Mitsunaga; Insook Kim; Chang Paik; Anna M. Wu; Peter Choyke; Hisataka Kobayashi. WMIC2014, Seoul, Korea.

27) Photoimmunotherapy Targeting Prostate-Specific Membrane Antigen; The Role of Antibody Fragment Platforms Rira Watanabe; Kazuhide Sato; Hirofumi Hanaoka; Toshiko Harada; Takahito Nakajima; Makoto Mitsunaga; Insook Kim; Chang Paik; Anna M. Wu; Peter Choyke; Hisataka Kobayashi. WMIC2014, Seoul, Korea.

28) 4th Annual World Congress of Molecular & Cell Biology 平成26年4月26日(Dalian International Conference Center, Dalian, China) Ono M, Biomarker Discovery of Pancreas Cancer and Gastrointestinal Cancer by 2dical - 2-Dimensional Image Converted Analysis of LC/MS.

29)62nd Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics 平成26年6月18日 (Baltimore Convention Center 、 Baltimore、 MD、 USA)
Ono M, Kamita M, Kawasaki K, Gomi M, Sakuma T, Otake Y, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T, Saito Y, Yamada T
Proteomic analysis of biopsy specimen revealed the profiles of adenoma-carcinoma sequence of colorectal cancer

30)第10回日本臨床プロテオーム研究会
平成26年5月10日(京王プラザホテル、東京都) 尾野雅哉, 2DICAL 解析を基盤としたプロテオーム臨床応用の将来展望

31)日本プロテオーム学会 2014 年会
平成26年7月27日(つくば国際会議場、つくば市)本田一文、尾野雅哉、山田哲司、アレイ技術・抗体基盤・質量分析基盤プロテオミクスの融合-がんバイオマーカー探索と検証に向けて-

32)第73回日本癌学会学術総会
平成26年9月26日(パシフィコ横浜、横浜市)仁平 直江、吉田 清嗣、尾野 雅哉
新規 p53 関連遺伝子 AREG は DNA 損傷下での microRNA 代謝制御に関わる

33)第73回日本癌学会学術総会
平成26年9月27日(パシフィコ横浜、横浜市)加賀美 裕也、仁平 啓史、尾野 雅哉、吉田 清嗣 Mps1/TTK は condensin II のリン酸化を介して染色体凝集を制御する

34)第73回日本癌学会学術総会
平成26年9月27日(パシフィコ横浜、横浜市)小松 正人、吉丸 哲郎、尾野 雅哉、松尾 泰佑、清谷 一馬、三好 康雄、笹 三徳、片桐 豊雅
悪性度の高いトリプルネガティブ乳癌における核内 19S-proteasome 関連遺伝子 (nPAG1)の役割

35)第73回日本癌学会学術総会
平成26年9月27日(パシフィコ横浜、横浜市)笹木 有佑、山田 康秀、尾野 雅哉、紙田 正博、赤須 孝之、プロテオーム解析で見る StageIII 大腸癌における PIK3CA 遺伝子変異

36)第73回日本癌学会学術総会
平成26年9月26日(パシフィコ横浜、横浜市)新井 恵史、高橋 順子、坂本 裕美、尾野 雅哉、宮田 彩香、藤元 博行、山田 哲司、吉田 輝彦、金井 弥栄
逆行分析前方シュミレーションモデルを用いた腎細胞がんのバイオマーカーならびに治療標的分子の同定

37)金光幸秀、志田大、塚本俊輔，下部直腸癌における外科治療のダイナミズムー手術先行の立場から 第114回日本外科学会．2014.4

38)金光幸秀、塚本俊輔、坂本良平、志田大．術前 3D シミュレーションと CT colonography 深達度診断を併用した、下部進行直腸癌に対する側方郭清術．第69回日本消化器外科学会総会．2014.7

39)金光幸秀、志田大、塚本俊輔、落合大樹、小森康司、森谷宜皓．郭清効果からみた下部直腸癌に対する側方郭清の意義と課題．第76回日本臨床外科学会総会．2014.11

H . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
- 3.その他
該当なし