

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：10101

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(A））

研究期間：2018～2021

課題番号：18KK0457

研究課題名（和文）次世代多元的内視鏡システムの研究開発

研究課題名（英文）Development of next generation multi-dimensional endoscope system

研究代表者

新垣 雅人（Aragaki, Masato）

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：30788245

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,000,000円

渡航期間： 36ヶ月

研究成果の概要（和文）：次世代内視鏡に必要な細径化、蛍光、超音波機能の要素について研究開発に携わった。まず細径内視鏡の開発につきOKファイバーテクノロジー社の細径内視鏡ファイバーとscanning fiber endoscopeとよばれる細径内視鏡を使用し、マウスの気道内観察と光線力学的治療につなげるための予備実験を行い発表した。蛍光に関してはALA,OTL38,Porphysome,PLPと呼ばれる複数の光増感剤を使用し、腫瘍部位の同定、光線力学的治療、また所属リンパ節の同定などが内視鏡で可能かどうかの検証を行い、発表した。超音波内視鏡に関してはそれを用いた新し内視鏡下肺動脈血栓塞栓症の治療を開発し発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

内視鏡は現在医療においてすべての臓器・専門分野で重要な役割をしており、診断や治療に欠かせないツールである。内視鏡は患者の負担が少なく病変に到達し、病変や術野の拡大視により診断・治療を行う以外にも超音波や蛍光を利用することによりより多くの情報や治療デバイスとしての可能性を拡大している。この分野の進歩は診断効率の向上と医療の低侵襲化に大きな影響をあたえ、患者への貢献度は大きい。具体的には肺癌領域において、内視鏡の細径化はより抹消の病変へのアプローチを可能にし、さらにはそこに対する低侵襲な光線力学的治療の遂行を可能にするかもしれない。その理想的な低侵襲肺癌治療の基礎的研究を行えたこと意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：We were involved in research and development on ultra thin endoscope, fluorescence, and ultrasound function required for next-generation endoscopes. First of all, we used ultra thin fiber scope made by OK fiber technology and the scanning fiber endoscope, and preliminary experiments on intra-airway observation and photodynamic therapy in mice were performed, and the results were presented. In terms of fluorescence, multiple photosensitizers called ALA, OTL38, Porphysome, and PLP are used to verify whether tumor site identification, photodynamic therapy, and regional lymph node identification are possible with an endoscope, and the results were reported. Regarding ultrasound endoscopy, we have developed and presented a new treatment procedure for pulmonary embolism by Endobronchial Ultrasound Bronchoscopy.

研究分野：肺癌

キーワード：肺癌 内視鏡 超音波内視鏡 光線力学的治療 胸腔鏡 細径内視鏡

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 F - 19 - 2

1. 研究開始当初の背景

肺癌は悪性新生物による死亡第 1 位の疾患であり、患者数は増加の一途をたどっている。CT スクリーニングの導入に伴い、小型病変が発見される機会の増加に加え、抗癌剤や分子標的治療薬の進歩により化学療法後の手術症例の増加もある。また、次世代シーケンサーの登場により、個々の患者の癌細胞で生じている遺伝子変異を正確に把握することが可能となり、正確な病期、組織型、遺伝子情報の診断が治療方針決定の上で非常に重要となってきている。このため増加した治療対象となる高齢者やハイリスク患者に対する低侵襲手技確立やより低侵襲な手技の開発、手術症例のみならず非手術症例も含めより確実な診断による治療薬の選択法・治療ストラテジー選択法の確立が望まれる。

2. 研究の目的

我々は、上記の課題を実現するため多角的なアプローチが可能なデバイスの開発が必須であると考えた。具体的には、1: EBUS に代表される超音波内視鏡による腫瘍深部情報・血流情報の検出、2: 光線力学的診断治療薬を用いた蛍光内視鏡システムによる腫瘍細胞・組織の検出、3: 可視光高精画像による粘膜・胸膜変化の検出などが挙げられる。上記を融合した内視鏡システムの開発をすすめることで胸腔鏡手術、気管支鏡下の診断・治療の発展にもつながり、今後の胸部悪性腫瘍に対する治療戦略に大きく貢献できるものと考えられ、本研究の立案に至った。

胸部悪性腫瘍の診断や治療において、肺そのものの特性として含気のある臓器であることや、胸郭によって直接触れることが難しいという物理的な特性を考慮する必要がある。これらの問題点をクリアしさらに低侵襲な modality の開発は今後の胸部悪性腫瘍の診断治療において不可欠と考えられる。現在、蛍光内視鏡や超音波内視鏡はそれぞれ大きく進歩してきており、それらを融合させることで、大きく今後の医療に貢献できる可能性がある。方法としては、気管支鏡は細径化が進んでおり、超音波内視鏡と 5-ALA の腫瘍特異性を生かした蛍光内視鏡システム併用により比較的観察しやすい縦隔リンパ節に対する感度特異度に関する優越性の有無の評価、両デバイスの融合の可否を検討する。さらに、胸腔鏡への応用を検討し、胸腔鏡下に肺を虚脱させた状態での肺癌原発巣へのアプローチの可否への検討に発展させ、さらにレーザー治療領域など低侵襲診断・治療デバイスまで発展させることを最終的な目的と考えている

3. 研究の方法

経口的なアプローチは非常に低侵襲だが、気管支という細い管腔を経由するため、デバイスの細径化が必須である。特に EBUS システムの細径化に成功している国際共同研究元との共同研究は必須である。また、気管支鏡や胸腔鏡といった内視鏡システムは、それぞれがその技術を相互に移管できると考えられるため、気管支鏡システムの開発が胸腔鏡手術の低侵襲化にも繋がると考えている。

本研究では蛍光内視鏡システム、ナノパーティクル作成技術のみならず、超音波内視鏡の開発において世界最先端の技術を融合させる必要があるが、トロント大学、トロント総合病院の安福ラボは株式会社オリンパスとの共同で世界初となる細径超音波気管支鏡を開発し(Ujiie et al. 2017a)、かつカナダ Novadaq Technologies 社との共同研究で蛍光胸腔鏡の研究・開発・臨床応用(Anayama et al. 2015, Ujiie et al. 2017b, Wada et al. 2015) (の実績に加え、すでに胸腔鏡への超音波技術の応用(Ujiie et al. 2017a)など、を行っている世界のトップランナーであるため、同施設のノウハウや技術を融合し、さらに発展させることは国際競争力の強化につながる。また、同ラボはナノパーティクルの世界的な先端的研究で知られる Dr. Gang Zheng ラボ (<https://www.uhnresearch.ca/researcher/gang-zheng>) レーザー治療の世界的権威 Dr. Brian Wilson ラボとも共同研究を行っており、本研究を飛躍的に推進する上で重要なコラボレーターとなり得ると考えられる。また、同施設は臨床基盤(ヒトへの臨床応用を可能とする蛍光内視鏡を完備した Guided Therapeutics Operating Room (GTx-OR,)、研究基盤(確立したマウス肺癌モデル、内視鏡システムを完備した実験動物専用の手術室、CT、PET などのイメージング機器など)が整っており国際共同研究を行うことで基研究自体のスピードアップも見込まれると考慮される。

当該外国機関の研究環境の状況:2013 年 4 月から 2016 年 12 月まで当科より安福ラボに加藤医師が向出し、先述した次世代 EBUS の開発や光線力学的診断(photodynamic diagnosis:PDD)、光線力学的治療(photodynamic therapy:PDT)に関する研究にも携わってきており(Kato et al. 2017)、渡航予定先では研究基盤があることは実証済である。

4. 研究成果

細径化

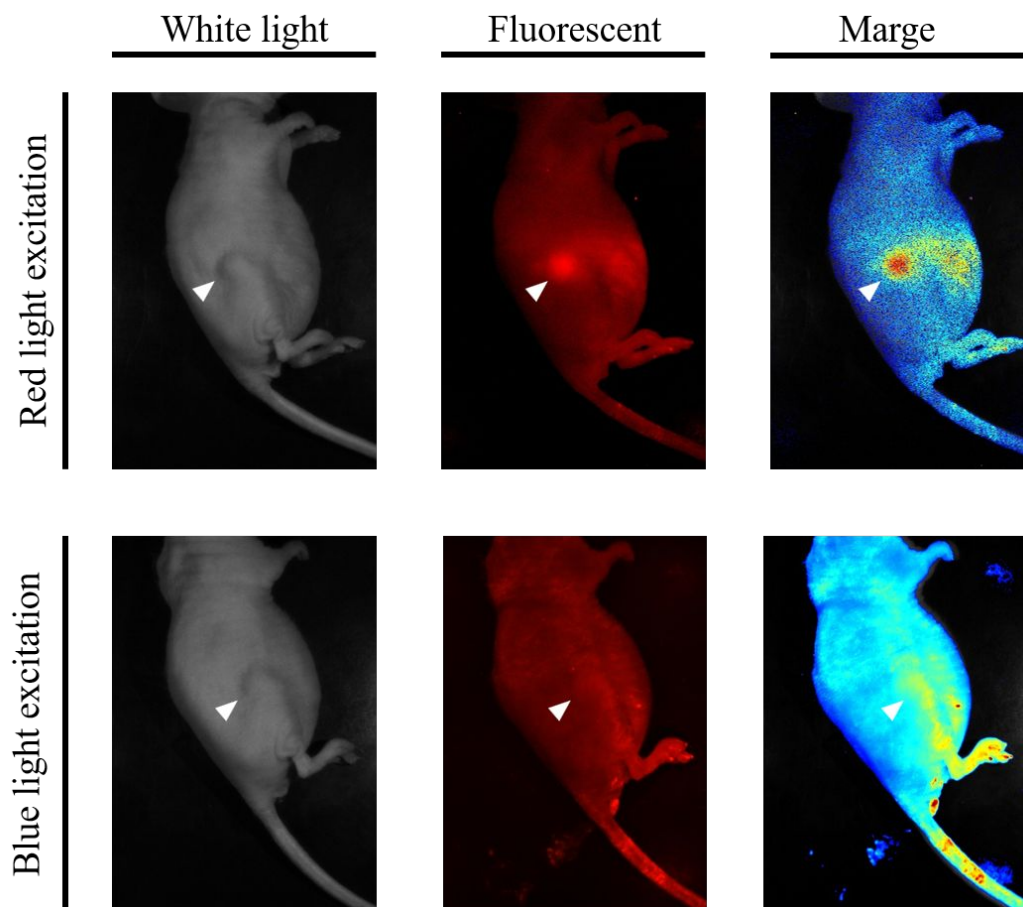
内視鏡の細径化は低侵襲化に寄与するのみならず、治療可能な領域を広げることにより、内視鏡治療の可能性を大きく広げる。細径内視鏡に関しては OK ファイバーテクノロジー社と共同研究を行い、Laser-eYe Ultrathin fiberscope(LYU)を開発し、その危機の臨床応用に向け基礎的な実験を行った。具体的にはマウスを使用し、マウスの気道内の観察を行い、LYU を使用して PDT 治療が可能かどうかの検討をおこなった。(Kinoshita et al. 2019, Ishiwata et al. 2021)

PDT

PDT に関しては様々な Photosensitizer を検討しその肺癌領域における可能性を検討した。

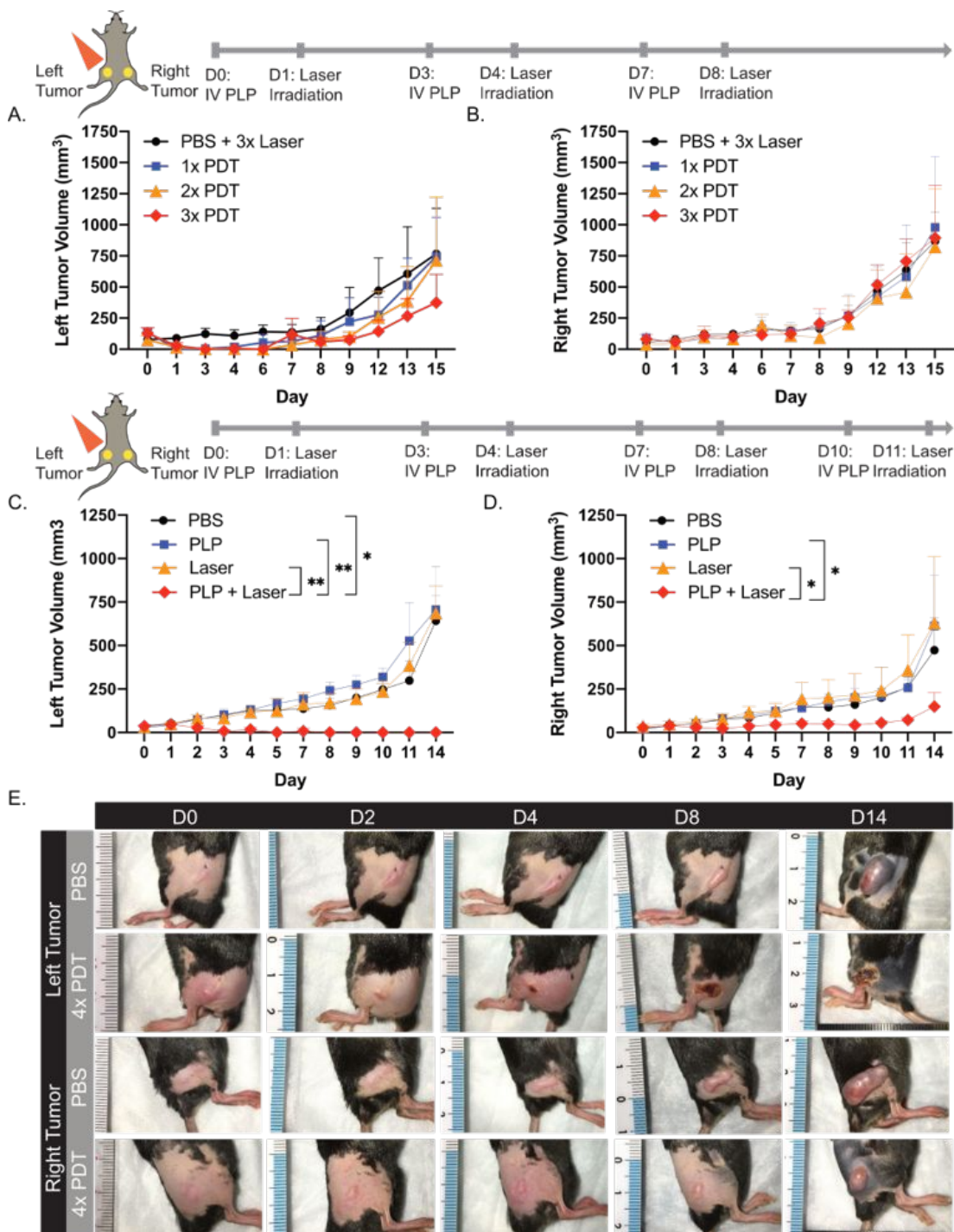
5ALA はその腫瘍内に取り込まれそして蛍光を発する特性から腫瘍の局在診断に現在用いられている薬剤であるが、励起光の波長が短く、その深部組織に進達しないため、表在の癌に対してもちいられているが、肺癌のように深部に存在する腫瘍への応用は難しいと考えられていた。私達 5ALA の特性を解析し、比較的長い波長 630nm 以上の赤色の励起光でも蛍光を発することを利用し、赤色励起による肺癌局剤同定を検討し、マウス異所性肺癌モデルにおいて腫瘍の局在を同定することに成功した。(Fig1)

Fig1



また PLP と呼ばれる Photosensitizer は肺癌に取り込まれ、励起光により活性酸素を発生し抗腫瘍効果を発揮することが知られているが、この薬剤を使用し、PDT により Abscopal effect と呼ばれる、放射線治療後に認める遠隔転移巣への抗腫瘍効果と同様の効果が誘導されるか藤堂が検討した。我々の検討では複数回の PDT を繰り返し行うことにより、免疫反応を介して遠隔転移巣に対し抗腫瘍効果を発揮することを確認した。(Fig.2)
(Lou et al. 2021)

Fig2

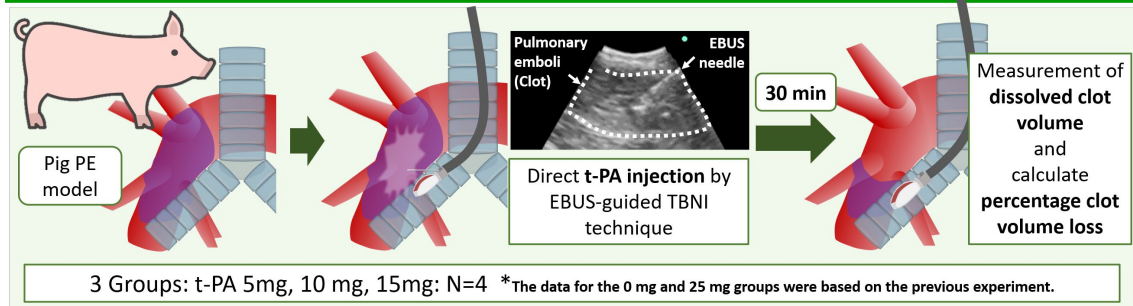


超音波気管支鏡

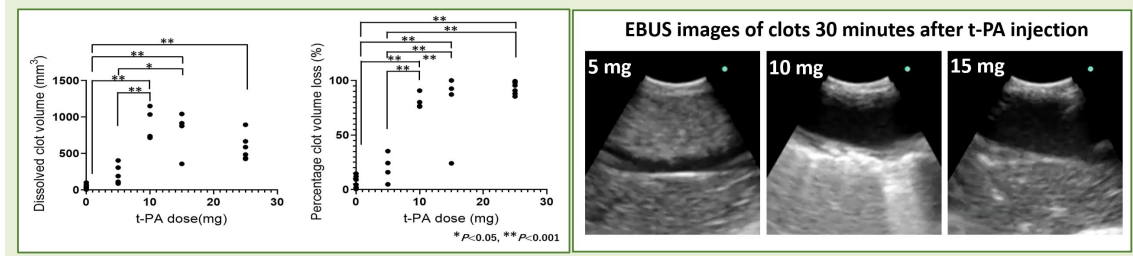
現在, Olympos 社と細径超音波内視鏡の開発を行っている、また超音波気管支鏡の可能性を広げるべく、肺血栓塞栓症に対し、超音波気管支鏡を使用した新しい治療法を開発し、その結果を報告した。具体的には血栓溶解剤(tPA)を気管支鏡を使用し直接肺動脈血栓内に注入することにより、より少ない容量の tPA ですばやく有効な血栓溶解効果が確認できることが確認できた。今後は臨床試験や tPA の投与に適した針の開発を行う予定である。Fig3 (Inage et al. 2022, Inage et al. 2021)

Fig3

Optimization of Thrombolytic Dose for Treatment of Pulmonary Emboli by Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Injection



3 Groups: t-PA 5mg, 10 mg, 15mg: N=4 *The data for the 0 mg and 25 mg groups were based on the previous experiment.



A t-PA dose of ≥ 10 mg may be optimal for EBUS-guided transbronchial thrombolysis, and EBUS-guided transbronchial thrombolysis may represent an effective alternative therapy for central PE.

PE: pulmonary embolism, t-PA: Alteplase, EBUS: endobronchial ultrasound, TBNI: transbronchial needle injection

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Inage Terunaga, Fujino Kosuke, Motooka Yamato, Ishiwata Tsukasa, Ujiie Hideki, Bernards Nicholas, Gregor Alexander, Chen Zhenchian, Aragaki Masato, Kinoshita Tomonari, Yoshino Ichiro, Yasufuku Kazuhiro	4. 巻 112
2. 論文標題 Thrombolysis of Pulmonary Emboli via Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Injection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Annals of Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 395 ~ 404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.athoracsur.2020.08.043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Tsukasa Ishiwata, Takeshi Seki, Alexander Gregor, Masato Aragaki, Yamato Motooka, Tomonari Kinoshita, Terunaga Inage, Nicholas Bernards, Hideki Ujiie, Zhenchian Chen, Andrew Effat, Juan Chen, Gang Zheng, Koichiro Tatsumi, Kazuhiro Yasufuku	4. 巻 10
2. 論文標題 A preclinical research platform to evaluate photosensitizers for transbronchial localization and phototherapy of lung cancer using an orthotopic mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Lung Cancer Research	6. 最初と最後の頁 243-251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tlcr-20-813	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Inage Terunaga, Fujino Kosuke, Motooka Yamato, Ishiwata Tsukasa, Ujiie Hideki, Gregor Alexander, Bernards Nicholas, Chan Harley H. L., Chen Zhenchian, Aragaki Masato, Kinoshita Tomonari, Effat Andrew, Yoshino Ichiro, Yasufuku Kazuhiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Development of a minimally invasive pulmonary porcine embolism model via endobronchial ultrasound	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Disease	6. 最初と最後の頁 238 ~ 246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd-21-1242	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishiwata Tsukasa, Motooka Yamato, Ujiie Hideki, Inage Terunaga, Gregor Alexander, Aragaki Masato, Chen Zhenchian, Kinoshita Tomonari, Donahoe Laura, Yeung Jonathan, Cypel Marcelo, de Perrot Marc, Pierre Andrew, Darling Gail, Waddell Thomas, Keshavjee Shaf, Pal Prodipto, Yasufuku Kazuhiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Endobronchial ultrasound-guided bipolar radiofrequency ablation for lung cancer: A first-in-human clinical trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtcvs.2021.12.059	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishiwata Tsukasa, Ujiie Hideki, Gregor Alexander, Inage Terunaga, Motooka Yamato, Kinoshita Tomonari, Aragaki Masato, Chen Zhenchian, Effat Andrew, Bernard Nicholas, Yasufuku Kazuhiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Pilot study using virtual 4-D tracking electromagnetic navigation bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary nodules: a single center prospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Disease	6. 最初と最後の頁 2885 ~ 2895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd-21-141	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inage Terunaga, Fujino Kosuke, Motooka Yamato, Ishiwata Tsukasa, Ujiie Hideki, Bernard Nicholas, Gregor Alexander, Chen Zhenchian, Aragaki Masato, Kinoshita Tomonari, Yoshino Ichiro, Yasufuku Kazuhiro	4. 巻 112
2. 論文標題 Thrombolysis of Pulmonary Emboli via Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Injection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Annals of Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 395 ~ 404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.athoracsur.2020.08.043	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lou Jenny, Aragaki Masato, Bernard Nicholas, Kinoshita Tomonari, Mo Jessica, Motooka Yamato, Ishiwata Tsukasa, Gregor Alexander, Chee Tess, Chen Zhenchian, Chen Juan, Kaga Kichizo, Wakasa Satoru, Zheng Gang, Yasufuku Kazuhiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Repeated porphyrin lipoprotein-based photodynamic therapy controls distant disease in mouse mesothelioma via the abscopal effect	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nanophotonics	6. 最初と最後の頁 3279 ~ 3294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/nanoph-2021-0241	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Masato Aragaki, Terunaga Inage, Tsukasa Ishiwata, Alex Gregor, Nicholas Bernards, Zhenchian Chen, Kazuhiro Yasufuku
2. 発表標題 Optimization of thrombolytic dose for treatment of pulmonary emboli by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle injection
3. 学会等名 The American Association for Thoracic Surgery (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tsukasa Ishiwata, Nicholas Bernards, Yoshihisa Hiraishi, Yuki Sata, Alexander Gregor, Masato Aragaki, Kazuhiro Yasufuku
2. 発表標題 Transbronchial Lung Tumor Localization with Folate Receptor-Targeted Near-Infrared Molecular Imaging: A Proof of Concept Study in Animal Models
3. 学会等名 The American Association for Thoracic Surgery (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Alexander Gregor, Yuki Sata, Yoshihisa Hiraishi, Tsukasa Ishiwata, Masato Aragaki, Nicholas Bernards, Kazuhiro Yasufuku
2. 発表標題 Preclinical Feasibility of Bronchoscopic Fluorescence-Guided Lung Sentinel Lymph Node Mapping
3. 学会等名 The American Association for Thoracic Surgery (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	安福 和弘 (Yasufuku Kazuhiro)	トロント大学・Thoracic surgery・Professor	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
カナダ	University of Toronto			