

# Gastro-Health Now

NPO法人

日本胃がん予知・診断・治療研究機構

Certified Non Profitable Organization  
Japan Research Foundation of Prediction,  
Diagnosis and Therapy for Gastric Cancer (JRF PDT GC)

## 目次

- ◆ 酵素「活性」の診断と活用による、精密がん低分子セラノスティクス医療技術の創製…… 1
- ◆ あとがき・お知らせ…………… 4

印刷 日本データ・サプライ(株)03-3918-6111

発行所 **NPO法人**

**日本胃がん予知・診断・治療研究機構**

〒108-0072

東京都港区白金1丁目17番2号

白金タワーテラス棟 609号室

電話 03-3448-1077

FAX 03-3448-1078

E-mail: info@gastro-health-now.org

http://www.gastro-health-now.org

2026.01.30  
第108号

## 酵素「活性」の診断と活用による、 精密がん低分子セラノスティクス 医療技術の創製

セラノスティクス (theranostics) とは、患者毎に病因を正確に診断 (diagnose) し、その病因に応じた治療 (therapy) を施すことで、個別化・精密医療を実現することを示す造語であり、近年の医療技術として重要な概念となっている。特に日本人の死因の第一位を占め続けているがんは、患者毎にがん細胞の性質が異なるヘテロ性の高い疾患であり、セラノスティクスの実現は非常に重要である。

がんの治療法として、外科手術、放射線療法、薬物療法が三大療法として知られているが、正確な外科手術や、副作用を最小限に抑えて効果的な治療を実現する薬物の開発による精密治療の実現には、まだ超えるべきハードルが多く残されている。このような中、筆者らはがん細胞で亢進している「酵素活性」を検出することで、がん部位を正確に描出し、外科・内視鏡手術を実現する新たな手法や、その酵素活性を足がかりにがん細胞を選択に殺傷する薬剤の開発を、いずれも低分子薬剤・プローブで実現する研究を行い、近年までに大きな成果を上げてきた。本稿では紙面の都合から、前者のがんの蛍光検出技術開発について解説する。

蛍光検出技術として、がん細胞の持つ酵素活性面での特徴を手がかりに、複雑な生体組織の中のがん部位に明確かつ高い選択性を持って蛍光色を付与する蛍光コントラストプローブ分子 (蛍光プローブ) として、がんが疑われる部位へと散布することで、速い反応速度で蛍光性を回復する exo型タンパク質分解酵素に対する蛍光プローブを開発し

た (図1)。我々が新規に開発したヒドロキシメチルローダミンググリーン (HMRG) は、pH 7.4環境で通常のローダミンと同じ強い蛍光を持つが (図1中段)、HMRGの一つのアミノ基を酢酸によってアミド化した AcHMRGは、pH 7.4の中性pH環境では無色無蛍光となる (図1下段)。よって、AcHMRGのアセチル基を各種アミノ酸へと置き換えることで、exo型タンパク質分解酵

素である各種アミノペプチダーゼ活性に対する蛍光プローブの、網羅的な設計・開発が可能となった (図1最下段)。

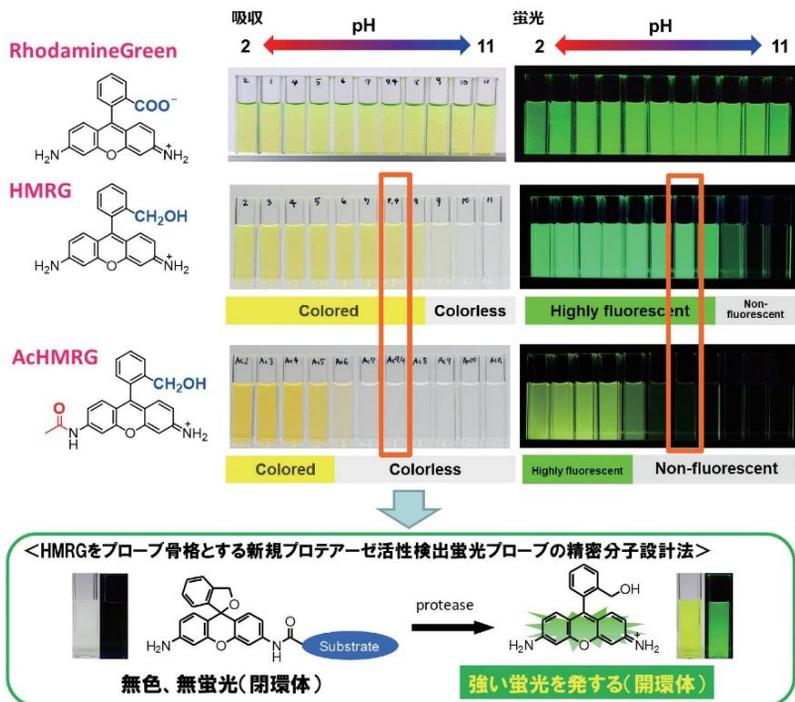
本設計法に基づき、種々のがん細胞でその活性が亢進しているとの報告がある、アミノ末端の  $\gamma$ -グルタミル基を認識して加水分解する  $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ (以下GGT) 活性を検出する蛍光プローブ gGlu-HMRG を設計・開発した (図2a)。中性pH環境でほぼ無蛍光である gGlu-HMRGは、がん細胞表面に高発現している GGTによって効率よく加水分解されて高蛍光性の HMRGに変換



東京大学大学院  
薬学系研究科・医学系研究科

浦野 泰照

図1 HMRGをプローブ骨格とする、新規プロテアーゼ活性検出蛍光プローブの精密分子設計法の確立



され、即座にがん細胞内に取り込まれるため、がん部位が強い蛍光を発するようになる (図2b)。実際に各種卵巣がん細胞を腹腔内に播種させたがんモデルマウスを作製し、これにgGlu-HMRGのPBS溶液を腹腔内投与し、5分後に開腹して蛍光イメージングを行った。その結果、プローブ投与5分後であっても、がん部位が極めて強い蛍光を発し、1mm以下の微小がんであっても、明確にこれを検出可能であることが明らかとなった (図2c上)。なおこの写真は特別な装置で撮像したものではなく、筆者が個人所有している市販のデジタルカメラで、515nmのロングパスフィルター越しに撮ったものである。すなわち本プローブの散布により、裸眼でも十分に検出できるだけの強い蛍光ががん部位から発せられており、これは次々とプローブを高蛍光性生成物へと変換する酵素のターンオーバーによるものであり、他の可視化技術では全く達成できなかったものである。

次に内視鏡下でのがん部位検出、手術のモデル実験として、麻酔したがんモデルマウスの腹膜に小さな穴をあけ、ここから蛍光内視鏡 (オリンパス (株) と共同開発) を挿入し、鉗子孔からスプレーヤーでプローブを局部的に散布し、微小がん部位検出が可能かどうか検討した。その結果、プローブスプレー直後から徐々にがん部位が光り始め、プローブ散布後わずか数秒から数分程度で、通常の白色光内視鏡では識別不可能な微小がん部位でも、これを明確に蛍光可視化できることが明らかとなった (図2c下)。

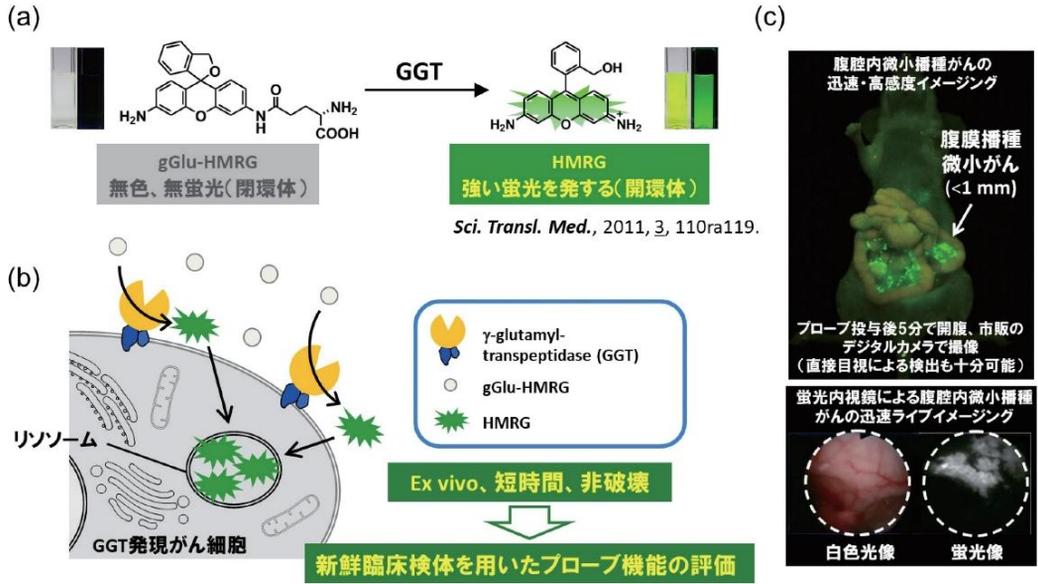
そこで次に、九州大学病院別府病院の三森功士教授らと共同して、実際のヒト患者さんから摘出された乳がん新鮮臨床検体にgGlu-HMRGを散布し、がんイメージングプローブとしての有用性を検証した。その結果、非浸潤性乳

管癌 (図3上)、浸潤性乳管癌 (図3中) など様々な乳腺腫瘍を、それが1mm以下の微小がんであってもプローブ適用後5分以内という短時間で、高い感度、特異度を持って検出可能であることが明らかとなった。本手法は切除断端全体をイメージング対象にできることから、目視では検出不可能な微小がんが断端に遺残している場合でもこれを明確に検出することが可能となり、局所再発の頻度を劇的に低下させるものと大いに期待している。

一方でがんはヘテロ性の高い疾患であり、gGlu-HMRGは食道がんや脳腫瘍などのイメージングは困難であった。そこでHMRGを蛍光プローブ母核とし、ここに1または2アミノ酸を導入することで、アミノペプチダーゼ、ジペプチジルペプチダーゼ酵素活性を検出するプローブライブラリー約400種を新たに作製し、東京大学病院胃食道外科の瀬戸泰之教授らと協同して、これを食道がん新鮮臨床検体へと適用することで、食道がん特異性の高い蛍光プローブの探索を開始した。その結果、EP-HMRGが食道がん部位を選択的に染色可能であること、またその責任酵素がDipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) であることが明らかとなった。実際にこれを食道がんの内視鏡下切除ESD新鮮検体へと適用したところ、図3下に示したように、プローブ散布後数分で、腫瘍部と非腫瘍部の境界が明確に可視化され、その感度、特異度、正診率は十分に高く、術中迅速イメージング手法として高い性能を有することが明らかとなった。現在、本プローブの社会実装に向けた臨床試験が開始され、患者さん体内に散布してイメージングを行うPhase II試験が進行中である。

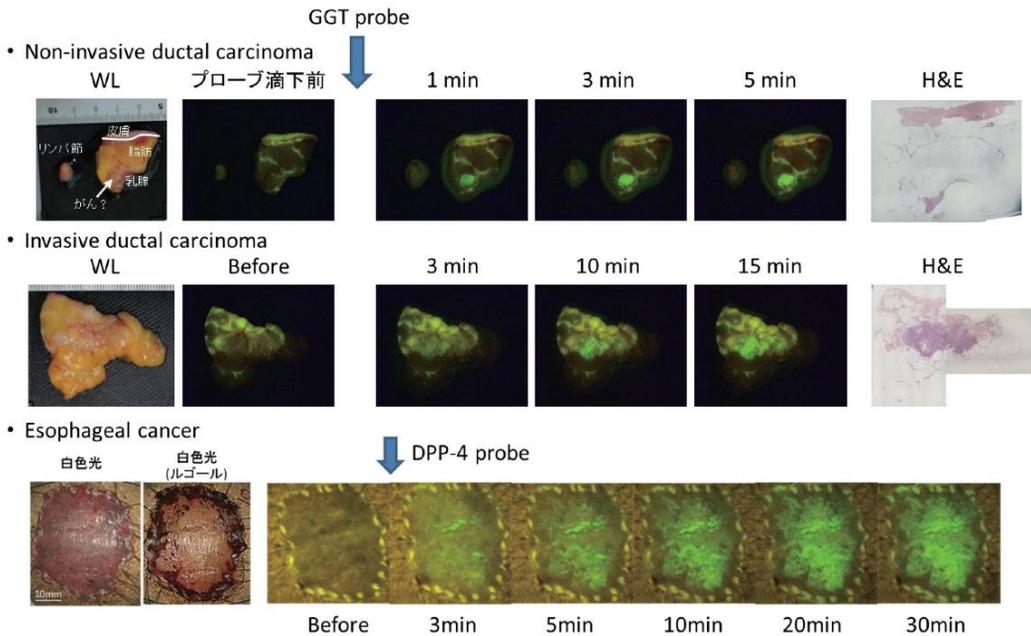
以上、紹介した蛍光プローブ類の開発により、がん部位の迅速可視化が達成されたが、本成果はそれだけに留まら

図2



(a) 新規GGT活性検出蛍光プローブgGlu-HMRGの開発 (b) GGT活性検出蛍光プローブgGlu-HMRGによるがん細胞イメージング機構 (c) gGlu-HMRGによる腹腔内微小播種がんイメージング (市販のデジタルカメラによる撮像)、蛍光内視鏡下でのgGlu-HMRGの局所散布による微小がん検出 (左: 通常の白色光像、右: 蛍光像 (プローブ散布5分後))

図3

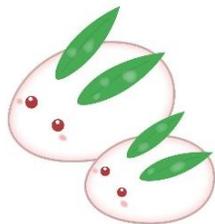


ヒト乳がん部分切除サンプルへのgGlu-HMRG散布、ヒト食道がんサンプルへのEP-HMRG散布による微小がんの迅速可視化。プローブ投与後1-3分程度で微小がん部位が可視化され、数分後には術者の目でも十分視認可能な強い蛍光を発する様になった。蛍光を発する部位と術後の病理組織染色像 (H&E) は良い一致を示した。 上段: 非浸潤性乳がん、中段: 浸潤性乳がん、下段: 食道がん

ず、患者個々のがん細胞が持つ特徴的な酵素活性を知ることが可能とさせるものであり、がんの個別化・精密医療技術創出に向けた新たな端緒となる結果である。実際我々は、バイオマーカー酵素活性を活用したプロドラッグ型低分子抗がん剤の開発に成功しており、イメージングに基づく新たな精密がん治療 (セラノスティクス) が近い将来可能となることが大いに期待される。

本研究は、東京大学大学院薬学系研究科薬品代謝化学教室、同医学系研究科生体情報学分野で、多くの極めて優秀なスタッフ、大学院生とともに遂行してきたものであり、また臨床イメージング研究に関しては、国内外の数多くの外科医との共同研究として遂行してきたものである。この場を借りて、研究に携わってくれた皆様に深く感謝いたします。

あとがき



謹んで新年の御祝辞を申し上げます

昨年も恒例の「第17回白金カンファレンス」を開催し、盛会裏に無事終えることができました。今年も希望に溢れる年になることを念じております。今後とも、胃がん撲滅に向け邁進する覚悟ですので、引き続き御指導をよろしくお願い申し上げます。今年も皆様にとって幸多き年でありますように、心からお祈り申し上げます。

本108号は、第17回白金カンファレンス特別講演要旨で、東京大学 大学院薬学系研究科・薬学部 研究科長・薬学部長薬品代謝化学教室 教授、大学院医学系研究科 生体情報学分野 教授、浦野 泰照 先生の「酵素『活性』の診断と活用による、精密がん低分子セラノティクス 医療技術の創製」のご寄稿です。95%を超える参加者の皆さまから、質疑応答を含め、これまでのカンファレンスでの最高の評価をいただきました。浦野先生は、中谷医工計画技術振興財団の40周年を記念した2024年新設された学術賞「神戸賞」(大賞)の第1回受賞者であり、今回の特別講演では先生持論の「化学は覚えるのではなく生活を豊かにする新しいものを作りだす学問」であり「化学の原理原則を“診る”ためのサポートへと転化していった過程」を分かりやすくご解説いただきました。主催者として大変有り難く存じております。先生のご研究は、「がん」の取り残し防止に役立つだけでなく、今後は、がん細胞だけを選択的に殺傷できる薬剤の研究に繋がり、コストが抑えられる低分子医薬品の開発に繋がるものと考えられます。浦野泰照先生をはじめ、先生の研究組織の今後益々のご活躍、ご健勝を心より祈念申し上げます。

# 「胃がんリスク層別化検診 (ABC 検診)」

～胃がんを予知・予防し、診断・治療するために～

## 胃がんリスク層別化検診 (ABC検診)

胃がんを予知・予防し、診断・治療するために

認定NPO法人 日本胃がん予知・診断・治療研究機構 理事長 三木 一正 著



南山堂

南山堂

定価：(本体 2,600 円+税)

編集：三木一正

認定NPO法人 日本胃がん予知・診断・治療研究機構理事長

「胃がんリスク検診 (ABC 検診) マニュアル (改訂 2 版)」の改訂 3 版に位置づけられる書籍。

多くの新たな執筆者を迎え、再編成。

AI の検診領域における活用など。グローバル化に対応した各項目のタイトル、著者、所属名、および要旨の英訳あり。ラテックスキットは実際に使用可能であり、その有用性を報告。

### 【主な内容】

- ・胃がんリスク層別化検診 (ABC 検診) の運用の手引き
- 第 1 章「胃がんリスク層別化検査と胃がん発生のメカニズム」
- 第 2 章「胃がんおよびピロリ菌 (感染) の疫学」
- 第 3 章「胃がんリスク層別化検診およびピロリ菌除菌による胃がん予防」
- 第 4 章「胃がんリスク層別化検査と検診」
- 第 5 章「胃がん内視鏡検診診断および人工知能 (AI) の活用」
- 第 6 章「胃がんリスク層別化検査の実施法」
- 第 7 章「食道がん検診対策」(リスク評価)
- 第 8 章「JED, Q&A」
- ・胃がんリスク層別化検査・自治体実施状況
- ・English Summary Table of Contents

【執筆者一覧 (執筆順)】 三木一正、兒玉雅明、村上和成、畠山昌則、安川佳美、牛島俊和、伊藤公訓、渡邊能行、津金昌一郎、菊地正悟、山岡吉生、浅香正博、高橋信一、間部克裕、片野田耕太、齋藤翔太、飯田真大、二宮利治、奥田真珠美、福田能啓、垣内俊彦、赤松泰次、池田文恵、島津太一、水野成人、角田 徹、鳥居 明、関 盛仁、永田靖彦、松岡幹雄、水野靖大、木村秀和、関 勝廣、小田島慎也、河合 隆、井口幹崇、濱島ちさと、小林正夫、本田徹郎、乾 正幸、加藤元嗣、権頭健太、山道信毅、加藤元彦、中山敦史、平澤俊明、上山浩也、永原章仁、田中聖人、多田智裕、藤城光弘、矢作直久、辻 陽介、鷲尾真理愛、比企直樹、大隅寛木、望月 暁、高橋 悠、青山伸郎、伊藤史子、大和田 進、横山 顕、保坂浩子、草野元康、笹島雅彦