

総 説

胃癌におけるレーザー光を用いた光線力学的内視鏡診断

(PDD: Photodynamic diagnosis)

¹⁾ 鳥取大学医学部 統合内科医学講座 機能病態内科学分野²⁾ 長崎大学病院 消化器内科磯本 一¹⁾, 菓 裕貴¹⁾, 荻原久美²⁾Photodynamic diagnosis with special reference to
gastric cancer with a laser-equipped
video image endoscopeHajime ISOMOTO¹⁾, Hiroki KURUMI¹⁾, Kumi OGIHARA²⁾¹⁾ *Division of Medicine and Clinical Science, Multidisciplinary Internal Medicine, Tottori University School of Medicine, 36-1 Nishi-cho, Yonago 683-8504, Japan*²⁾ *Department of Gastroenterology and Hepatology, Nagasaki University Hospital***ABSTRACT**

This review focuses on the studies to investigate the feasibility of 5-aminolevulinic acid (5-ALA)-mediated photodynamic diagnosis (PDD) in particular, for detecting gastric cancer and upper GI tumors in the earlier stage. Using a prototype endoscope equipped with a blue laser light excitation for protoporphyrin IX, a photosensitizer, 5-ALA-mediated PDD was conducted in 30 cases of gastric cancer and upper GI tumors. 5-ALA solution was given orally 3 hours before PDD. Red fluorescence signal and intensity was assessed as for clinicopathological features of the cases. The laser-based endoscopy could detect upper GI tumors as red fluorescent navigation (PDD-positive) in 77% (23/30). There were nominal adverse events. Thus, 5-ALA-PDD using the blue laser-equipped endoscope offers a promising diagnostic tool for the other digestive tumors such as colonic and pancreatic tumors. Further studies on the basic mechanisms of the difference in fluorescence intensity are warrant to be executive.

(Accepted on October 13, 2015)

Key words : photodynamic diagnosis, 5-aminolevulinic acid, protoporphyrin IX, gastric cancer, upper gastrointestinal tumor

はじめに：胃癌における内視鏡診療の現況

早期胃癌の内視鏡的診療では、的確な局在診断と進展範囲・深達度診断における特殊光拡大観察の有用性が確立しつつある¹⁾。従来の内視鏡治療（内視鏡的粘膜切除術）の適応病変は大きさが2cm以下に限られていた。しかし、近年の内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD：endoscopic submucosal dissection）の開発と普及に伴い、一層早期胃癌の内視鏡診断の重要性が増している¹⁴⁾。内視鏡治療で適応とされる病変は基本的にはリンパ節転移および遠隔転移の可能性が極めて低い、局所制御可能な病変であり、これまで蓄積されたデータから分化度、潰瘍の有無、深達度等様々な要因を解析し、胃の早期癌に対する治療適応基準が作成されてきた。ESDでは、内視鏡的粘膜切除術に比べ、その切除できる腫瘍範囲がより広がりを見せている。その一方で如何に適応内の病変を正しく診断するかが問題であり、腫瘍の範囲・深達度・分化度等を客観的に診断できる手段が望まれている。すなわち、ESDは適応基準を満たせば理論的には切除可能な病変の大きさに制限がなく、そのため広範な早期胃癌の切除に際して、より厳密な病変の進展度診断が必要である。実際、NBI（Narrow Band Imaging）やBLI（Blue Laser Imaging）といった特殊光を用いて拡大観察し、腫瘍表面の腺管構造や微小血管の異常を解析することで消化管癌の質的診断が向上してきた³⁵⁾。一方で、これらの特殊光の量が十分ではないため、通常内視鏡で胃癌のスクリーニング検査に使用するには限界がある。また、拡大内視鏡を用いて正確に診断するにはある程度の熟練が必要であり、主観的な要素も含まれている。インジゴカルミンやクリスタルバイオレットなどの色素を用いた色素内視鏡は、通常倍率だけでなく拡大倍率での観察に威力を発揮するが、染色やその洗浄に時間を要するなど煩雑な面もある⁶⁾。

また、胃癌を生じた胃粘膜は主として *Helicobacter pylori* の持続感染による慢性炎症によって、腫瘍の進展範囲、時にその局在診断も難しい場合がある。粘膜下へ浸潤する性質がより強い印環細胞癌を含む未分化癌の内視鏡診断には、局在診断、進展範囲・深達度診断のいずれにおいても未だ課題が残されている。また、近年増加傾向にある食道胃接合部癌は扁平上皮下進展を来す

ことがあり、特に口側の範囲診断が困難になる⁷⁾。

このような背景から、早期胃癌を含む上部消化管の内視鏡診断において、腫瘍の局在診断（拾い上げ）や範囲診断の補助となるより客観的な新しい診断法の開発が望まれていた。光線力学的診断（PDD：photodynamic diagnosis）はレーザー治療の一つである光線力学的治療（PDT：photodynamic therapy）を応用した内視鏡診断方法であり、PDTと同様に腫瘍選択性のある光感受性物質を投与した後、光感受性物質が蓄積した腫瘍にレーザーを照射する⁸⁹⁾。PDTよりも低出力で波長の異なるレーザー光を使用することで腫瘍から励起される発光を観察し診断を行うものである。消化管におけるPDDは光照射装置及び観察装置、そして腫瘍親和性光感受性薬剤の開発により進歩を遂げつつある。因みに、励起光による自家蛍光を観察する内視鏡は既に開発されており、AFI（Auto-Fluorescence Imaging）¹⁰⁾として上市されているが、広く普及されるには至っていない。

PDDとは

PDDは光感受性物質を体内に投与後、腫瘍に特異的に取り込まれた同物質に対して励起光を照射して発生する蛍光波長を検知することにより腫瘍を診断する方法である⁸⁹⁾。一般に広く光感受性物質として用いられる5-アミノレブリン酸（5-ALA：5-aminolevulinic acid）は動物の生体内に含まれるアミノ酸の一種で、生体内ではグリシンとスクシニルCoAから合成される。この5-ALA合成を含めた8つの酵素反応を経てヘムが合成されるがその中間産物として蛍光物質であるプロトポルフィリンIX（PpIX）が生合成される。PpIXは腫瘍細胞内に蓄積する傾向があり、蛍光物質として特性がある。405nm前後の青色光を照射することで635nm付近にピークを有する赤色の蛍光を発する¹¹⁾¹²⁾。この原理を利用したPDDの臨床応用（図1）が、幾つかの腫瘍で検討されてきた⁸⁹⁾¹¹⁾。特に、泌尿器科領域では、PDDは膀胱上皮内癌などの平坦病変をターゲットとした新しい診断法として発展し、筋層非浸潤性膀胱癌においては診断率の向上とそれに伴う残存腫瘍の減少による非再発率の向上が明らかになっており⁸⁾、わが国で先進医療として実用化している。膀胱鏡を用いた膀胱癌に対するPDDは本邦でも臨床応用が始

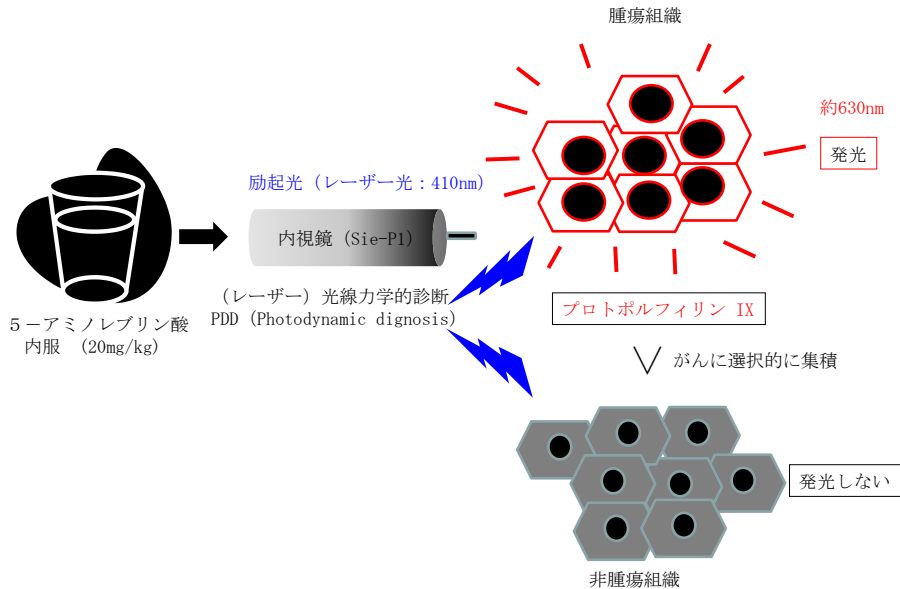


図1 光線力学的診断：PDD (PhotoDynamic Dignosis) の原理

まっており、小病変、表在性病変の同定も可能となっている。

悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化として、5-ALA製剤（アラグリオ、アラベル）が本邦でも薬価収載されている。5-ALAとして20mg/kgを、手術時の麻酔導入前3時間に水に溶解して経口投与する。悪性神経膠腫手術における5-ALAを用いたPDDは、腫瘍摘出率の向上だけでなく予後の改善効果も証明されており、脳外科領域における有用性は高い⁹⁾。

一方、消化器癌の領域でも、腹腔内リンパ節転移、腹膜播種に対するPDDの有用性が、動物実験も含めて外科分野を中心に検討されてきた¹¹⁾。小泉らは、消化器癌リンパ節転移におけるPDDによるリアルタイム診断に応用するため、マウス直腸癌リンパ節転移モデルを作成し5-ALA投与後に転移リンパ節が発するPpIX蛍光性が視認できることを確認した。そして、この成果をヒト胃癌のリンパ節転移の5-ALA PDDに応用している。転移リンパ節は非転移リンパ節に比べて有意に高い軽度強度を呈した。Kishiらは、進行胃癌患者の腹膜播種の同定において5-ALA PDDが通常光下の腹腔鏡観察の感度を高めると報告し、現行の消化器癌腹膜播種の診断法の補助に期待を寄せた¹³⁾。Namikawaらは外科手術の胃癌患者に対し

て術前に胃管チューブから5-ALAを投与し切除標本を用いてPDDを行い、胃癌組織に特異的な蛍光性を確認した¹⁴⁾。

これまでも内視鏡によるPDDの試みは行われていたが、中村らは電子内視鏡とレーザー、蛍光観察を詳細に検討した。光線力学的療法 (Photodynamic therapy; PDT) にも適用される光感受性物質Taporfin sodium (レザフィリン) が³⁾、PDDに応用可能であることを胃癌で明らかにした¹⁵⁾。さらに、面順次方式でなく同時方式の高画素拡大電子内視鏡XG-0001を開発（富士フィルムメディカル）し、鉗子口から外挿した半導体レーザー装置から青紫色（波長405nm）を照射すると、レザフィリンに加え、Porfimer sodium（フォトフリン）や5-ALAを励起して赤色蛍光が内視鏡的に観察可能とした¹⁶⁾。PDTの際にPDDにより照射範囲や追加照射時の腫瘍集積を視認できれば、より確実な治療効果が期待される。Mayingierらは5-ALAの誘導体でありHAL (hexaminolevulinate) の腫瘍性病変への取り込みが増加していることに注目し腸管内投与後に蛍光内視鏡を用いたPDDを行い、大腸の腫瘍性病変の拾い上げに関する検討を行った。その結果通常光観察に対し38.7%の上乗せ効果があったとしている¹⁷⁾。ただしHALは光毒性の問題から全身投与が不可能であり上部消



図2 (レーザー) 光線力学的診断用試作内視鏡 (Sie-P1)

化管におけるPDDへの応用は難しい。

ところで、単光性で指向性を持つレーザーは出力光強度を調節することができるため、内視鏡によるPDDに適した光源となり得る。実際、レーザー光を活用して白色光観察と同時に狭帯域光観察 (BLI) が可能な内視鏡システム (LASEREO, 富士フィルム) が実用化されている。このように、現時点では上部消化管腫瘍におけるPDDは確立した内視鏡診断方法ではないが、腫瘍親和性のある光感受性物質を投与し腫瘍範囲を客観的に診断できる可能性がある新しい内視鏡診断方法であり、今回光感受性物質である5-ALAを用いたレーザー光線力学的診断 (L-PDD: Laser photodynamic diagnosis) の上部消化管腫瘍における有用性について検討した (図2)^{12,18)}。

胃癌・上部消化管腫瘍に対するL-PDD

当院で外科治療または内視鏡治療の適応と判断された上部消化管腫瘍症例から本臨床研究に同意の得られた30病変を対象とした (長崎大学病院倫理委員会: 受付番号11032827)。既報に胃癌・上部消化管腫瘍27病変の解析を報告した¹⁸⁾ が、その後3病変を追加し30病変としたものである。治療当日に5-ALA (20mg/kg) を経口投与し、約3時間~6時間後に内視鏡下にPpIXを励起する405nmのレーザー光を照射観察し赤色蛍光の検出の有無

を検討した。PDD観察の後それぞれ内視鏡治療もしくは外科手術を行い、摘出標本で対比を行った。なお脳外科で保険収載されている同じ量の5-ALAである。5-ALAは24時間で代謝されるため投与後24時間は500ルクス程度までの軽い遮光管理を行った^{12,18)}。

今回使用機器として富士フィルム株式会社のSie-P1システムを使用した。Sie-P1はレーザー内視鏡システムLASEREOを応用した非薬事のシステムであり、プロセッサVP-0001と光源LL-4450-P1、スコープXG-0002-P1からなっている。内視鏡の先端より照明レンズを通してPDD用励起光を照射する事で、白色光と同じ範囲にPDD用励起光を照射することが出来、またPDD用励起光と白色光とを瞬時に切り替えることが出来るという特徴を有している。LL-4450-P1には2種類のレーザー (450nm, 410nm) を搭載しており、発振波長450nmのレーザーは蛍光体を発光させて白色光を得る為の励起光として使用し、発振波長410nmのレーザーは蛍光体には作用せずPDD用励起光として使用している。それぞれのレーザーの出力を切り替えることで白色光観察とPDDとを切り替えることが可能である^{12,18)}。

30病変に対するPDDの成績を表に示す。L-PDDが陽性であった病変と陰性であった病変の2群に分けて、年齢、性別、腫瘍の部位、大き

表 PDDの症例内訳 (結果)

		PDD-陽性(n=23)	PDD-陰性(n=7)	P値
年齢(範囲)		76(47-85)	64(51-89)	NS
性別(男:女)		16:7	4:3	NS
腫瘍部位	Upper third	3	0	NS
	Middle third	13	4	
	Lower third	10	3	
腫瘍長径(mm)		25(6-90)	7(4-26)	0.00235
肉眼型				NS
	隆起型	12	0	
	平坦/陥凹型	14	7	
深達度				NS
	粘膜固有層	20	6	
	粘膜下層	3	1	
	腺腫	3	0	
病理組織型				0.00008
	分化型	23	3	
	未分化型	0	4	
	腺腫	3	0	

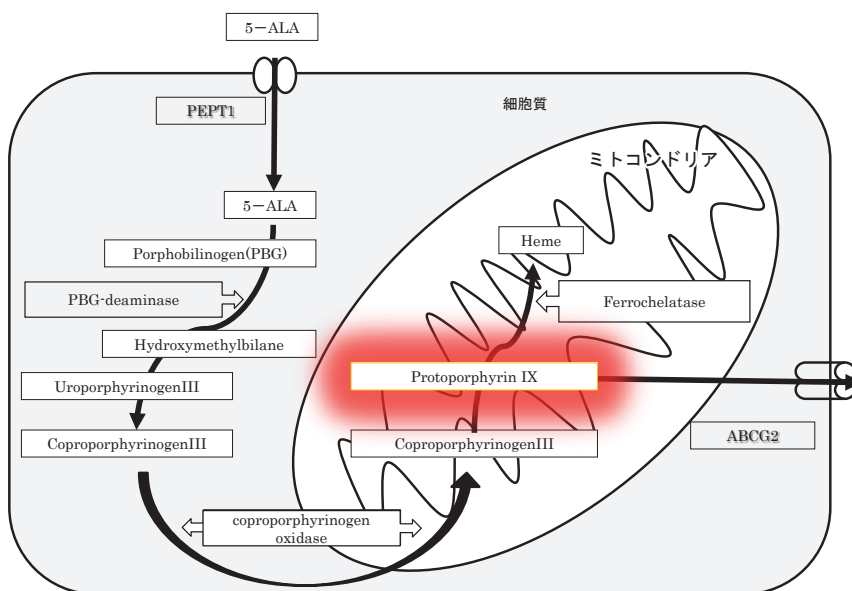


図3 5-アミノレブリン酸の取り込み・排泄とポルフィリン-ヘム代謝

さ(長径), 肉眼形態, 深達度, 組織型の各臨床病理学的解析を行った. 腫瘍の大きさ, 組織型で有意差を認めた. すなわち, PDD陰性群は, 陽性群に比べ腫瘍の大きさが有意に小さいこと, また, 未分化型(印環細胞癌)は全てがPDD陰性

であること, 従って, PDD陽性群では有意に分化型の頻度が高い. 食道病変はBarrett食道癌であり扁平上皮下進展部にも赤色蛍光が見られた. L-PDDによる有害事象については1例にごく軽度の嘔気を認めたが, 重篤な有害事象はなかった.

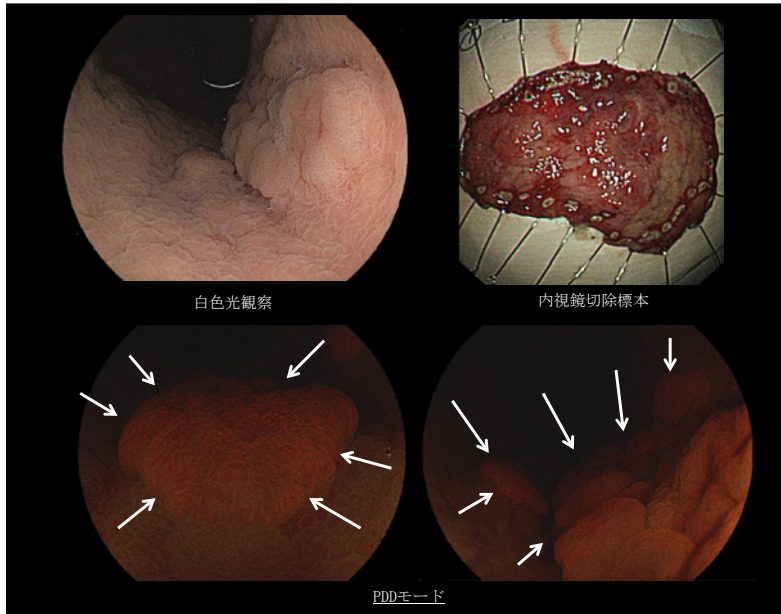


図4 PDD症例呈示

分化度の違いでPDDの蛍光に差が出る要因を検討するため摘出標本を用いた免疫染色で腫瘍細胞におけるPEPT-1 (oligopeptide transporter 1), ABCG2 (ATP-binding cassette transporter G2) の発現, また中間の合成酵素であるコプロポルフィリノーゲン酸化酵素coproporphyrinogen oxidase (CPOX) の活性を検討した(図3). ABCG2, PEPT1については細胞膜, 消化管管腔側への極性等を検討し病理医2名, 臨床医2名でスコアリングしたが, 免疫染色では有意な差が出なかった. CPOXについては分化型癌および腺腫全例で陽性で, 印環細胞癌では全例陰性でありPpIXが生合成される前段階で差が出ている可能性が示唆された. 5-ALAからヘム合成に至る代謝酵素は8種あり, 他の酵素の発現性との関与について今後の検討も必要である.

症例呈示

80歳女性. 白色光観察では胃体下部小弯に9 mm大, 約2.5cm大の0-IIa型病変を認める. 同部位をPDDモードで観察すると隆起に一致して赤色の蛍光を認めた. 観察終了後ESDにて一括切除を行った. 病理結果はTubular adenocarcinoma, well differentiated typedで胃癌

治療ガイドライン上適応拡大治癒切除と考えられた. (図4)

PDDの将来展望

膵癌など膵腫瘍に対して行われる超音波内視鏡穿刺吸引(EUS-FNA:Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration)¹⁹⁾により得た細胞を用いて体外診断としてのPDDが行われている. 一般にEUS-FNAで得られる検体は, 組織の小片であり, 細胞診としても得られる細胞数は少ない. しかし, この方法が可能になれば, EUS-FNAの膵癌診断成績の向上や必要とするサンプル数の低減, なにより生検による出血, 穿孔, 膵癌の播種などのリスクを減らすことができる.

分化型胃癌と大腸癌は病理組織学的に類似性があり, 胃癌で得られた我々の知見が, 現在日本で著しく増加している大腸癌の早期発見に繋がれば, PDD用大腸内視鏡の開発に繋がる. 範囲診断が難しい, 潰瘍性大腸炎関連大腸癌(いわゆるcolitic cancer)に内視鏡によるPDDを行い, 診断の補助に有用であったとの症例報告がある²⁰⁾. 大腸内視鏡下に5-ALAを散布して後に再度PDDを行うもので, 投与方法, 投与経路などの工夫により, colitic cancerのみでなく広く大腸癌の診断(腫瘍

の範囲診断, 腺腫との鑑別) に応用が期待される。これまで消化器癌の内視鏡診断は高い診断能や経験を要し主観的な側面があったが, PDDによる腫瘍診断は客観性があり, 内視鏡技能が進んでいない海外においても, PDDの重要性, ニーズが高まる期待がある。

基礎研究においては, 胃癌でみられるような分化型による蛍光性の際に関する分子基盤が必要である²¹⁾。すでに, 代謝酵素や薬剤排出ポンプの関連性が検討されている。5-ALAは水溶性で経口投与による全身投与が可能であり, 投与後30分程度で血中濃度が最大になり約12時間で正常化する。その代謝速度の速さと正常細胞では速やかにへムに代謝されることから光毒性の心配はほぼないと考えられている¹⁸⁾。経口摂取で体内に取り込まれた5-ALAは主としてpeptide transporterであるPEPT-1により細胞質内に取り込まれ, ABCG6 (ATP-binding cassette transporter G6) によりミトコンドリアから細胞質へ, さらにABCG2により細胞外へ排出されると考えられている²¹⁻²³⁾。Hagiyaらにより5-ALAによるPDTの治療感受性にPEPT-1, ABCG2が関与していることが報告されており, 感受性のある癌細胞ではPEPT-1が高発現しABCG2の発現が低下していることがin vitroで報告されている²¹⁾。

細胞内に取り込まれた5-ALAは7段階の酵素反応を経てへムに代謝されると考えられている (図3)。まずALA脱水酵素 (ALAD) によりポルホピリノーゲン (PBG) へと変換される。PBGは, PBG脱アミノ化酵素 (PBGD) により, ヒドロキシメチルピラン (HMB) を生成する。HMBからウロポルフィリノーゲンIII合成酵素 (UROS) により, ウロポルフィリノーゲンIIIになり, ウロポルフィリノーゲン IIIは, ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素 (UROD) により, 側鎖のカルボキシル基が脱炭酸され, コプロポルフィリノーゲンIIIへと変換される。コプロポルフィリノーゲンIIIは再びミトコンドリアへ輸送され, コプロポルフィリノーゲン酸化酵素 (CPOX) により酸化され, プロトポルフィリノーゲンIXとなる。プロトポルフィリノーゲン IXは, プロトポルフィリノーゲン酸化酵素 (PROX) により酸化され, プロトポルフィリンIX (PpIX) となる²⁴⁾。へム合成の最終段階は, フェロケラターゼ (FECH) による反応で, PpIXに二価鉄が挿入され, へム

を生成する。癌細胞内ではPBGDの活性が高くFECHの活性が低いと考えられており, PpIXが蓄積する一因と考えられている^{12,25)}。さらに今回著者らが行った検討ではL-PDDで赤色の蛍光が認められた腫瘍では免疫染色でCPOXが陽性でありCPOXの酵素活性も蛍光性の程度に関与している可能性が示唆された。同一病変においても, 蛍光強度の腫瘍組織内不均一性が認められる。現在進んでいるシングルセルレベルの遺伝子発現解析のPDDへの応用が, 消化器癌の病態メカニズムの解明に繋がる。

上部消化管腫瘍に対する5-ALAを用いたL-PDDの開発について自験例を含めて概説した。蛍光性の差異に関する分子基盤の探求²⁶⁾が, 今後の光線力学的内視鏡診断能の向上につながることを期待する。

本研究にあたって病理診断についてご教示いただいた長崎大学病理診断科 福岡順也教授, 橋迫美貴子先生, 田畑和宏先生, ご指導いただいた長崎大学消化器病態内科学 中尾一彦教授, 宮崎大学医学部外科学講座肝胆膵外科学分野 七島篤志教授, ならびに, ご協力いただいた, 長崎大学病院消化器内科, 長崎大学病院第一外科, 富士フィルム株式会社の関係者の皆様に感謝申し上げます。

文 献

- Hirata I, Nakagawa Y, Ohkubo M, Yahagi N, Yao K. Usefulness of magnifying narrow-band imaging endoscopy for the diagnosis of gastric and colorectal lesions. *Digestion* 2012; **85** (2): 74-9.
- Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, Ohnita K, Mizuta Y, Shiozawa J, Kohno S. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut* 2009; **58** (3): 331-6.
- Nonaka K, Nishimura M, Kita H. Role of narrow band imaging in endoscopic submucosal dissection. *World J Gastrointest Endosc* 2012; **4** (9): 387-97.
- Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric

- cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000; **3** (4): 219-225.
- 5) Osawa H, Yamamoto H. Present and future status of flexible spectral imaging color enhancement and blue laser imaging technology. *Dig Endosc* 2014; **26** Suppl 1: 105-15.
 - 6) Ohnita K, Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, Nakayama T, Nishiyama H, Okamoto K, Fukuda E, Takeshima F, Hayashi T, Kohno S, Nakao K. Magnifying chromoendoscopic findings of early gastric cancer and gastric adenoma. *Dig Dis Sci* 2011; **56** (9): 2715-22.
 - 7) 磯本 一. 食道がんの診断. *現代化学* 2015; 増刊**45**: 89-92.
 - 8) Lerner SP, Goh A. Novel endoscopic diagnosis for bladder cancer. *Cancer*. 2015; **121** (2): 169-78.
 - 9) Eljamel S. Photodynamic applications in brain tumors: a comprehensive review of the literature. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2010; **7** (2): 76-85.
 - 10) Norimura D, Isomoto H, Yamaguchi N, Akazawa Y, Ohnita K, Shikuwa S, Takeshima F, Nakao K. Analysis of the tumor color patterns of early esophageal cancer using an autofluorescence imaging video endoscopy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2011; **21** (6): 419-23.
 - 11) 小泉範明, 原田義規, 高松哲郎: 5-アミノレブリン酸によるヒト消化器癌リンパ節転移の迅速診断. *GI Research* 2014; **22** (1): 50-56.
 - 12) 松島加代子, 磯本 一, 萩原久美, 妹尾健正, 山口直之, 大仁田 賢, 竹島史直, 中尾一彦. 消化器癌に対するPDD・・・とくに胃腫瘍に対する5-ALAを用いたPDD. *GI research* 2015; **23** (4): 323-29.
 - 13) Kishi K, Fujiwara Y, Yano M, Motoori M, Sugimura K, Ohue M, Noura S, Marubashi S, Takahashi H, Sakon M. Diagnostic laparoscopy with 5-aminolevulinic-acid-mediated photodynamic diagnosis enhances the detection of peritoneal micrometastases in advanced gastric cancer. *Oncology* 2014; **87** (5): 257-65.
 - 14) Namikawa T, Inoue K, Uemura S, Shiga M, Maeda H, Kitagawa H, Fukuhara H, Kobayashi M, Shuin T, Hanazaki K. Photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid during gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol* 2014; **109** (3): 213-7.
 - 15) 中村哲也, 生沼健司. 超高齢者胃がんに対する光線力学診断・治療-Talaporfin sodium (Laserphyrin) の有用性. *日本レーザー医学会誌* **34** (2): 124-131, 2013.
 - 16) Nakamura T, Oinuma T, Yamagishi H, Masuyama H, Terano A. Evaluation of a novel high-resolution magnifying videoendoscope that is capable of photodynamic diagnosis and therapy for gastric cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2015; **12** (1): 115-22.
 - 17) Mayinger B, Neumann F, Kastner C, Haider T, Schwab D. 'Hexaminolevulinat-induzierte Fluoreszenzcolonoskopie versus weißes Lichtendoskopie für die Diagnose von Neoplastischen Läsionen im Colon.' *Endoscopy* 2010; **42** (1): 28-33.
 - 18) Isomoto H, Nanashima A, Senoo T, Ogiwara K, Hashisako M, Ohnita K, Yamaguchi N, Kunizaki M, Hidaka S, Fukuda H, Ishii H, Matsushima K, Minami H, Akazawa Y, Takeshima F, Fukuoka J, Nagayasu T, Nakao K. In vivo fluorescence navigation of gastric and upper gastrointestinal tumors by 5-aminolevulinic acid mediated photodynamic diagnosis with a laser-equipped video image endoscope. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2015; **12** (2): 201-8.
 - 19) Matsumoto K, Takeda Y, Harada K, Horie Y, Yashima K, Murawaki Y. Effect of pancreatic juice cytology and/or endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for pancreatic tumor. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; **29** (1): 223-7.
 - 20) Watanabe K, Hida N, Ajioka Y, Hori K, Kamata N, Sogawa M, Yamagami H, Tominaga K, Watanabe T, Fujiwara Y,

- Matsumoto T, Arakawa T. Photodynamic diagnosis of endoscopically invisible flat dysplasia in patients with ulcerative colitis by visualization using local 5-aminolevulinic acid-induced photosensitization. *Gastrointest Endosc* 2010; **71** (6): 1094-6.
- 21) Hagiya Y, Endo Y, Yonemura Y, Takahashi K, Ishizuka M, Abe F, Tanaka T, Okura I, Nakajima M, Ishikawa T, Ogura S. Pivotal roles of peptide transporter PEPT1 and ATP-binding cassette (ABC) transporter ABCG2 in 5-aminolevulinic acid (ALA)-based photocytotoxicity of gastric cancer cells in vitro. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2012; **9** (3): 204-14.
- 22) Partha Krishnamurthy, Tao Xie, John D. Schuetz. The role of transporters in cellular heme and porphyrin homeostasis. *Pharmacol Ther* 2007; **114** (3): 345-58.
- 23) Kobuchi H, Moriya K, Ogino T, Fujita H, Inoue K, Shuin T, Yasuda T, Utsumi K, Utsumi T. Mitochondrial localization of ABC transporter ABCG2 and its function in 5-aminolevulinic acid-mediated protoporphyrin IX accumulation. *PLoS One* 2012; **7** (11): e50082.
- 24) 小倉俊一郎. 5-アミノレブリン酸・ポルフィリンの生命科学. *現代化学* 2015; 増刊**45**: 3-8.
- 25) Ito H, Tamura M, Matsui H, Majima HJ, Indo HP, Hyodo I: Reactive oxygen species involved cancer cellular specific 5-aminolevulinic acid uptake in gastric epithelial cells. *J Clin Biochem Nutr* 2014; **54** (2): 81-5.
- 26) 梶本宣永, 黒岩敏彦: 5-ALA光線力学診断の問題点: 蛍光輝度定量化は可能か, ポルフィリン蓄積機序は解明されたか. *日本レーザー医学会誌* 2011. **32** (2); 143-148.