

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04286

研究課題名(和文) 胃癌腹膜播種の予後改善を目指した腹腔内液中エクソソームの総合的解析

研究課題名(英文) Intraperitoneal exosome as a novel target for peritoneal metastasis

研究代表者

北山 丈二 (KITAYAMA, JOJI)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：20251308

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：外科手術を受けた胃癌患者において、腹膜播種陽性例において腹腔内エクソソーム中の4種のmiRNAが有意に上昇していた。腹腔内化学療法中の腹膜播種患者において、miR-21-5p、miR-223-3pが奏効と良好な相関性を示した。また、根治的切除を受けた漿膜浸潤胃癌患者において開腹時のmiR-29b-3pの低値が腹膜播種再発をきたしやすいことが判明した。さらに、SOX+バクリタキセル腹腔内投与治療を受けた腹膜播種陽性胃癌患者において、miR-21-5p/miR-29b-3pおよびmiR-223-3p/miR-29b-3p値が奏効と予後の予測因子となることが解った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血中エクソソーム成分ががんを含めた様々な病気のバイオマーカーとなることが報告されてきている反面、腹腔内液中のエクソソームの組成に関する情報は乏しかった。本研究で、胃癌患者から採取された腹腔内液中エクソソーム内のマイクロRNAの発現様式が、腹膜播種の病勢を反映し治療に応用できるバイオマーカーとなりうることが判明した。本研究は、その成果が難治性の腹膜播種の治療成績の向上に貢献するとともに、唾液、尿などの体液中に安定するエクソソームの解析が病態の理解や新規治療の開発に向けた糸口となりうることを示した点でも社会的意義があると思われる。

研究成果の概要(英文)：Exosomes were isolated from peritoneal fluids of patients of gastric cancer with or without peritoneal metastasis (PM) and comprehensive miRNA expression analysis was performed. In initial screening, we identified 11 dysregulated miRNAs in PM (+) samples. Validation analysis revealed that 4 miRNAs (miR-21-5p, miR-92a-3p, miR-223-3p, and miR-342-3p) were significantly upregulated in 12 PM (+) samples, and their expression levels showed positive correlation with peritoneal cancer index. In contrast, miR-29 family were all downregulated in patients with PM (+) samples. Moreover, miR-29b at gastrectomy was lower in patients with peritoneal recurrence. Ratios of miR-21-5p/miR-29b-3p and miR-223-3p/miR-29b-3p were inversely associated with tumor response and overall survival of the patients who received intraperitoneal chemotherapy. Expression pattern of miRNAs in peritoneal exosome well reflects the tumor burden in peritoneal cavity and could be useful biomarker in the treatment of PM.

研究分野：消化器外科学

キーワード：エクソソーム microRNA 腹膜播種 腹腔内化学療法 バイオマーカー

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腹膜播種は消化器癌、特に難治性スキルス胃癌における最も頻度の高い転移・再発形式であり、最大の予後規定因子である。近年の抗癌剤治療の進歩により、消化器癌の治療成績は著しく向上したが、腹膜播種患者の平均生存期間は数か月程度と依然として悪い。パクリタキセル腹腔内投与(Intraperitoneal Chemotherapy: IPC) は胃癌腹膜播種に極めて有効で、播種治療のブレイクスルーになりうると考えられるが、現時点で、治療方針を合理的に決定する上での腹膜播種特異的なバイオマーカーがないこと、大量腹水が併存する症例に対する効果が不十分であること、などの課題がある。エクソソームは様々な細胞から放出されるナノ粒子であるが、担癌患者の血液中には様々な生理活性をもつがん特異的たんぱく質や microRNA が内包されており、標的臓器に到達したのち、その微小環境をがんの生育に都合の良い環境に変化させることで、血行性転移の成立を助長する役割を果たしていることが指摘されている。また、進行がん患者の血液中には多量のがん特異的エクソソームが存在し、がんの診断や治療効果を判定する上での良好なマーカーとなることも報告され、近年、臨床面でも注目を浴びてきている。これらの知見を考慮すると、腹膜転移の成立過程においても同様のシナリオが存在し、腹膜転移をきたす患者の腹腔内液中には多量のがん特異的エクソソームが存在することが推測される。しかし、サンプル採取が困難なため、腹腔内エクソソームの解析はほとんど進んでいない。

2. 研究の目的

胃癌にて手術を受ける患者から腹腔内液のエクソソームを分離し、microRNA (MiRNA) を解析し、腹膜播種に特有の miRNA を同定する。また、腹膜播種を有する胃癌患者を対象とした臨床研究にて定まったプロトコールで IPC を受ける患者から、各クール毎に腹腔内液を採取、エクソソームに内包される分子群の中から腹膜病変の病勢を特異的かつ鋭敏に反映する新規バイオマーカーを見出し、その臨床的有用性を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 腹腔洗浄液・腹水中エクソソームの分離

適切なインフォームドコンセントを受けた胃癌患者の審査腹腔鏡手術時に癌性腹水（腹膜播種陽性）を、対照として早期胃癌患者の胃切除時の洗浄腹水（腹膜播種陰性）を採取した。採取された腹水は 2,000 rpm、室温で 7 分間遠心して細胞成分を除去し、0.8 μm のフィルターを通した後に -20°C で保存した。サンプル使用時は解凍後に再度 1,200 rpm、5 分間の遠心を行った後に、10 ml の癌性腹水を PBS で 20 ml に希釈し、洗浄腹水は 20 ml を、超遠心装置を用いて 35,000 rpm、4°C で 70 分間の超遠心を行った。超遠心後のペレットは 200 μl の PBS に懸濁して回収し -80°C で保存した。回収したエクソソームを含む分画は、タンパク濃度を測定し、ナノ粒子解析装置 (NanoSight LM10, 日本カンタム) を用いて nanotracking analysis を行い、粒子数と粒子径の分布を測定した。一部の症例については透過型電子顕微鏡で存在とサイズを確認し、ウェスタンブロットで CD9 と CD63 の発現を確認した。

(2) microRNA 発現の網羅的解析

腹水中から回収したエクソソームを含む分画は、miRNeasy Mini Kit (QIAGEN) を用いて small RNA 分画を含む total RNA を抽出した。RNA はバイオアナライザ電気泳動システム (Agilent) を用いて定量と品質チェックを行い、小分子の RNA 領域にピークが存在することを確認した。マイクロ RNA の網羅的な発現解析には、miRNome PCR Array (QIAGEN) を用いた。腹膜播種陽性患者 11 名の癌性腹水と、播種陰性の早期胃癌患者 14 名の手術時洗浄腹水から回収したエクソソーム由来の RNA から、播種陽性群と播種陰性群の RNA プールを作成し、プロトコールに則って cDNA を合成し PCR 反応を行った。腹膜播種陽性と腹膜播種陰性のいずれにおいても安定的に発現しているマイクロ RNA を選抜し、カスタム PCR アレイを作製して個々の症例でのマイクロ RNA 発現状況を評価した。

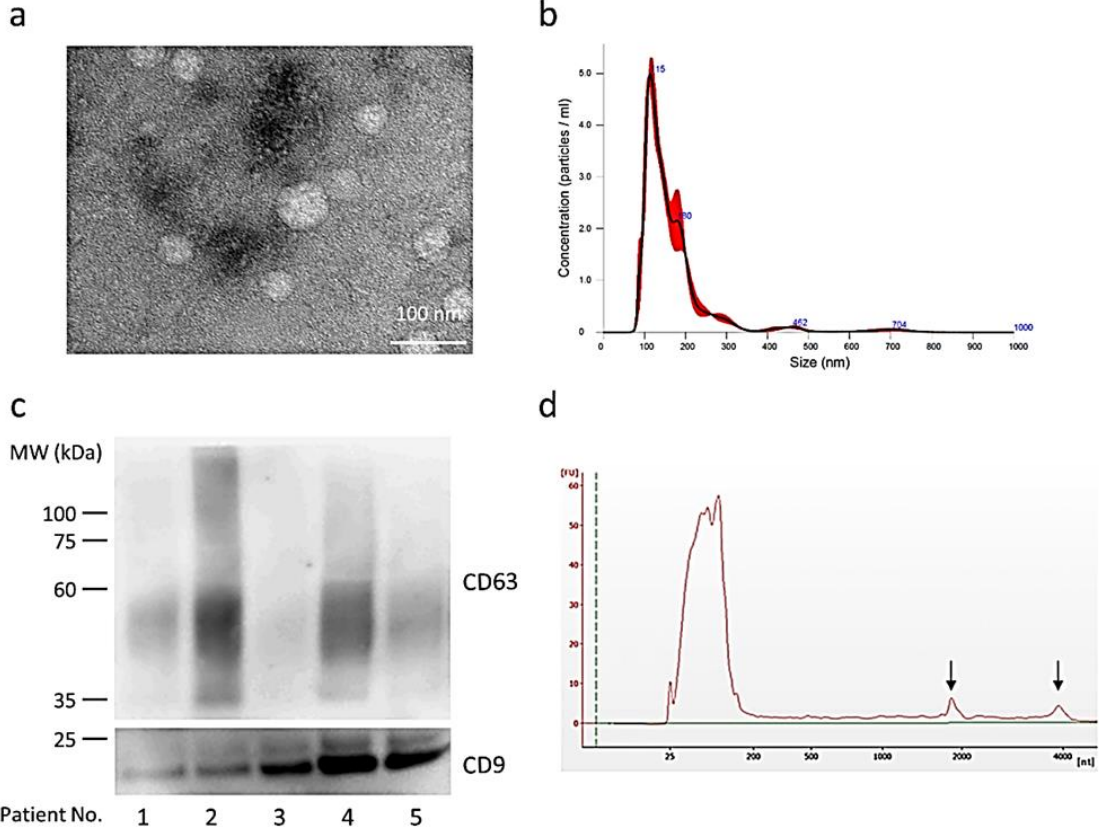
(3) 腹腔内液中エクソソーム内マイクロ RNA 発現の検証

網羅的解析の結果から、腹膜播種の病態と関連が深いと思われるマイクロ RNA を複数選抜し、すべての検体で安定して発現していたマイクロ RNA を内因性コントロールとして選抜した。腹腔内化学療法を施行されている患者から経時的に採取した腹水と、進行胃癌を含む開腹手術時の洗浄腹水からエクソソームを分離し、small RNA 分画を含む RNA を抽出した。200 pg の RNA から Taqman Advanced miRNA cDNA Synthesis Kit (ThermoFisher Scientific) を用いて cDNA を合成し、Taqman Advanced miRNA assay (ThermoFisher Scientific) を用いてマイクロ RNA 発現状況を評価した。また、腹膜播種陽性患者に対しては、腹壁皮下のアクセスポートを用いてパクリタキセルを投与する腹腔内化学療法を行っている。腹腔内化学療法を受けている症例では非侵襲的に腹腔内液のサンプルを繰り返し採取することができるので、経時的にエクソソームマイクロ RNA 発現を評価した。さらに、特定の miRNA の発現パターンと IPC を受けた腹膜播種患者の予後との相関を検討した。

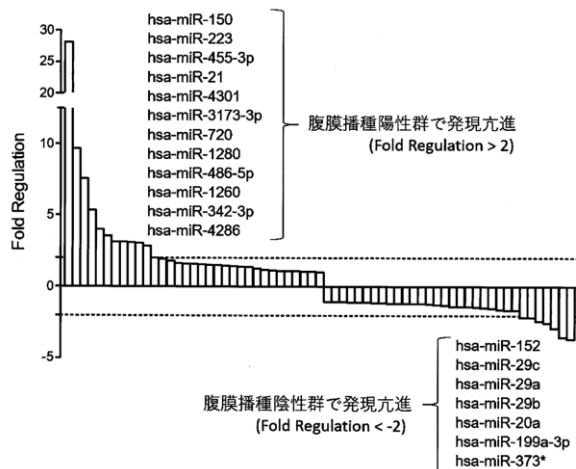
4. 研究の成果

(1) 腹腔内エクソソームマイクロ RNA 発現の網羅的解析

まず、電子顕微鏡像と粒子分布から、腹腔内液から抽出した細胞外粒子がエクソソーム分画である事を確認した（下図 A, B）。タンパク収量は腹膜播種陽性で中央値 750 μg （範囲 41-2575 μg ）、播種陰性で 55 μg （範囲 32-305 μg ）であった。RNA は微量電気泳動で小分子領域にピークが存在することを確認し、total RNA 濃度を決定した。抽出された RNA 量は、腹膜播種陽性症例で中央値 9.2 ng（範囲 3.9-25.8 ng）、播種陰性症例で 8.4 ng（範囲 2.3-74.1 ng）であった。一部の症例のエクソソームではウエスタンブロットで CD9 と CD63 の発現を確認した（下図 C）。



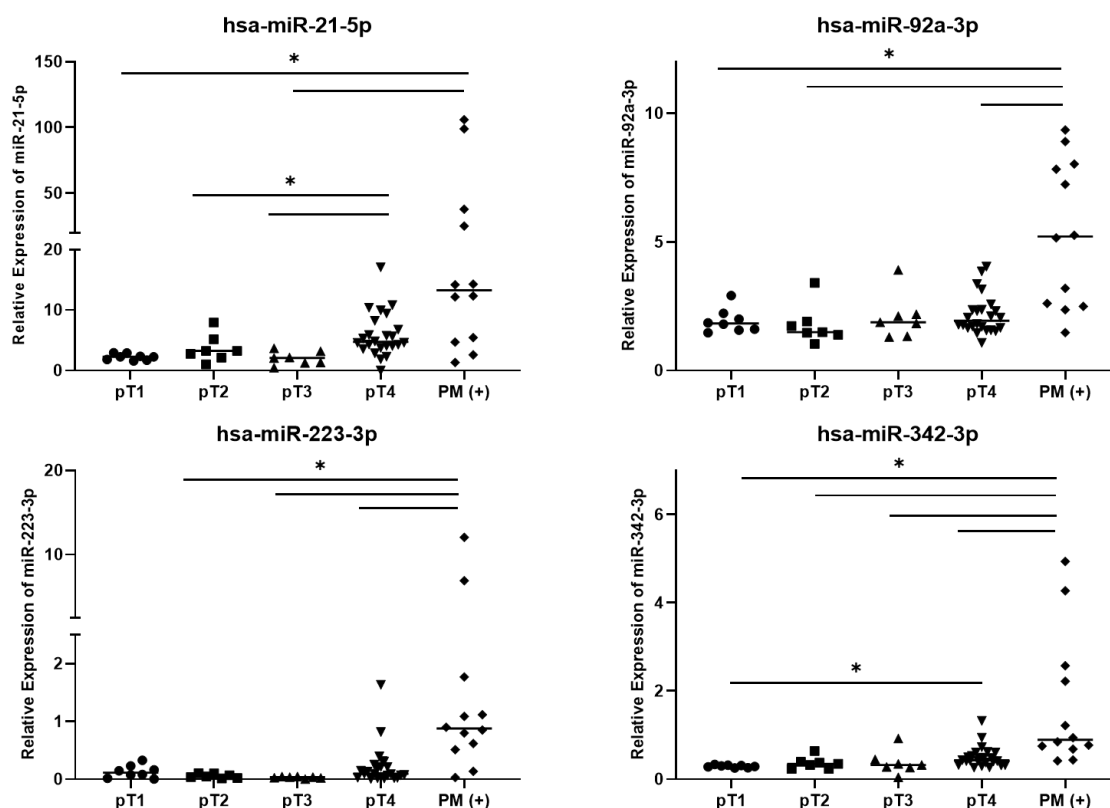
網羅的な発現解析には、miRBase version 16.0 に基づいて 1006 種類のマイクロ RNA の発現を評価できる miRNome PCR Array (QIAGEN) を用いた。エクソソーム由来の RNA から、播種陽性群と播種陰性群の RNA プールを作成し、プロトコールに則って cDNA 合成を行った後に PCR 反応を行った。PCR アレイに含まれるマイクロ RNA のうち、75~6 % は発現が確認できず、17~8 % も CT 値が 30~35 であり、安定的に発現しているとは言い難かった。そこで、CT 値 30 未満を高発現と定義してマイクロ RNA を選抜して解析を行った。播種陽性群では 56 種、播種陰性群では 54 種のマイクロ RNA が高発現であった。以上の結果をもとにカスタム PCR アレイ (QIAGEN) を作成し、個々の症例でマイクロ RNA 発現解析を行った。すべての症例で安定した発現がみられていた hsa-miR-10a と hsa-miR-30d を内因性コントロールとして利用することとした。腹膜播種陽性例では hsa-miR-223-3p, hsa-miR-204-5p, hsa-miR-92a-3p, hsa-miR-720, hsa-miR-342-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-4301, hsa-miR-148b-3p の発現が亢進し、hsa-miR-29c-3p, hsa-miR-29a-3p の発現が減弱していた（左図）。



(2) 腹腔内エクソソーム内マイクロ RNA 発現の検証

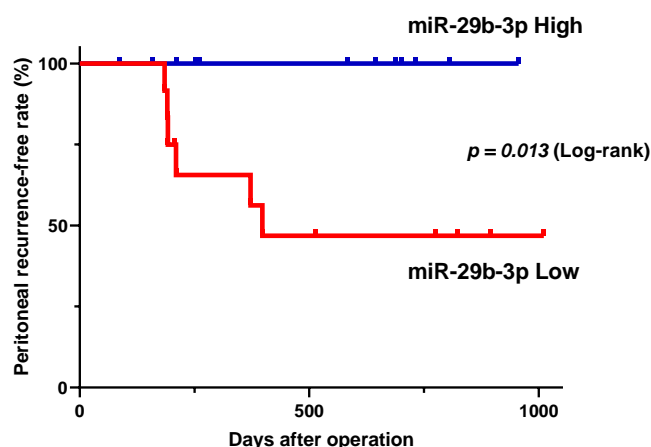
網羅的解析の結果から、腹膜播種の病態と関連が深いと思われるマイクロ RNA として、hsa-miR-223-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-486-5p, hsa-miR-342-3p, hsa-miR-4301 を選抜し、症例を増

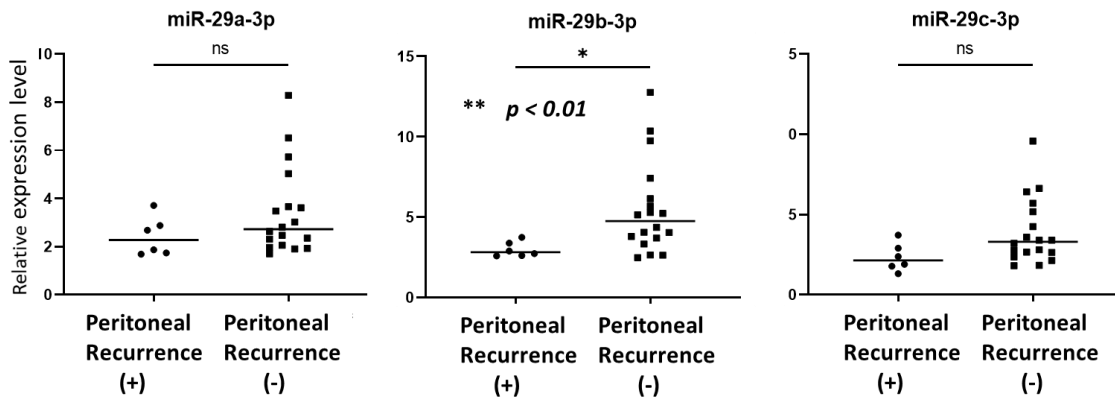
やして解析を行った。手術時の洗浄腹水の解析では漿膜浸潤 (pT4) の症例で、hsa-miR-21-5p の発現が pT1 症例に比べて有意に高く、腹腔内化学療法症例では hsa-miR-21-5p, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-486-5p, hsa-miR-342-3p の発現が pT1 症例に比べて有意に高かった。(右図)。また、腹膜播種症例において、miR21-5p, miR-223-3p の発現は、播種の程度を表す Peritoneal carcinomatosis Index (PCI) score と正の相関を示し、これらの miR は播種の進行度を反映していると考えられ、播種治療におけるバイオマーカーとなりうると考えられた。



(3) 腹膜播種再発との関連

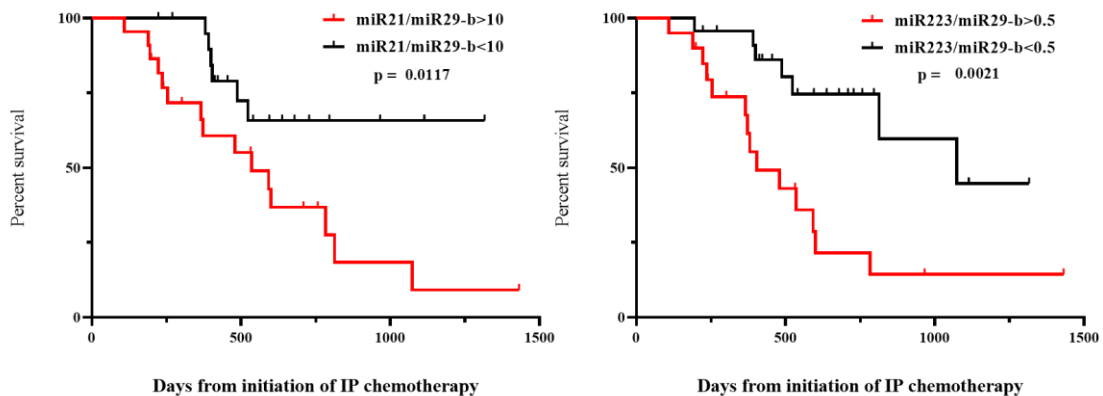
進行胃癌患者において肉眼的治癒切除を施行しても、漿膜に達する T4 胃癌患者の多くが腹膜播種再発を来す。そこで、腹膜播種再発のリスクが高い pT4 (SE) CY0 と診断された 24 症例を対象として手術時洗浄腹水中のエクソソームに含まれるマイクロ RNA を用いて腹膜播種再発の予測を試みた。観察期間中央値 24 ヶ月で 6 例が術後 12 ヶ月以内に腹膜播種再発と診断された。腹膜播種再発を来した患者 6 例と腹膜播種再発の無かった患者 18 例の間で臨床病理学的因子に有意な差は見られなかったが、腹膜播種再発を来した 6 例では miR-29b-3p の発現が有意に低下していた (次頁上図)。また、miR-29a-3p と miR-29c-3p においても、統計学的有意差には至らなかったが、同様の傾向がみられ、miR-29 family は播種の成立に抑制的な役割を果たしていることが推測された。miR-29b-3p の発現レベルの中央値で低発現群と高発現群に分けて生存解析を行ったところ、低発現群では全生存率が悪い傾向にあり、腹膜播種無再発率は有意に劣っていた (右図)。





(4) IPC を受ける腹膜播種患者に予後との関連

初発胃癌症例において審査腹腔鏡により P1 あるいは CY1 が確認された 43 症例を対象に、腹腔ポートを皮下に留置し、S-1 80 mg/m² (Day1-14) + オキサリプラチン経静脈投与 (100 mg/m², Day1) ・パクリタキセル腹腔内投与 (40 mg/m², 最大 60 mg Day1, 8)、7 日間休薬を 1 コースとした化学療法を行った。観察期間の中央値は 380 日 (13-869 日) であり、投与コースの中央値は 14 (1-34) コースであった。オキサリプラチンの投与は 5 例を除いて末梢神経障害や骨髄抑制により中止されており、投与回数の中央値は 5 (1-14) であった。1 年生存率は 88% であった。腹水を有した 17 例中 12 例 (71%) に消失を認めた。これらの患者において、治療前に miR21-5p/miR29b-3p および miR223-3p/miR29b-39 の値は、PCI score と弱い相関を示したが、有意差には至らなかった。しかし、それぞれの値を中央値で 2 群に分けてそれぞれの予後を検討すると、いずれも高値群が低値群より有意に生存率が有意に悪く、予後推定のマーカーとなることが判明した。



一方、対象患者で経時的に miR21-5p/miR29b-3p および miR223-3p/miR29b-39 の値を追跡したが、一定の傾向は認めず、奏効例でむしろ上昇するケースも認められ、IPC 後の腹腔内エクソソーム中の miRNA Profile の推移については今後の課題と考えられた。

(5) まとめ

胃癌患者の腹腔内液に含まれるエクソソーム中には腹膜播種に特異的なマイクロ RNA が多量に存在し、診断や治療に有用なバイオマーカーとなる事が判明した。胃がん根治術後の miR-29b 低値の症例は腹膜播種再発をきたしやすく、強力な補助療法の適応と考えられる。一方、miR-29b に対する miR21-5p, miR223-3p の相対値は、腹腔内化学療法に対する奏効や予後を予測する因子となる。近年の解析技術の進歩によって、血液に限らず尿や腹水、唾液、腸液などの体液サンプルにおける分子情報を詳細に検討することで、様々な病態における薬剤感受性や副作用の予測などに有用なバイオマーカーを見出すことが可能になると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Ohzawa Hideyuki, Kumagai Yuko, Yamaguchi Hironori, Miyato Hideyo, Sakuma Yasunaru, Horie Hisanaga, Hosoya Yoshinori, Kawarai Lefor Alan, Sata Naohiro, Kitayama Joji. | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Exosomal microRNA in peritoneal fluid as a biomarker of peritoneal metastases from gastric cancer. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery | 6. 最初と最後の頁 84 ~ 93 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12296 | 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 - |
| 1. 著者名 Kobayashi Daisuke, Ishigami Hironori, Kanda Mitsuro, Tanaka Chie, Yamaguchi Hironori, Kitayama Joji, Kodera Yasuhiro. | 4. 巻 98 |
| 2. 論文標題 Phase I Study of Intraperitoneal Administration of Paclitaxel Combined with S-1 Plus Cisplatin for Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Oncology | 6. 最初と最後の頁 48 ~ 52 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000502484 | 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 - |
| 1. 著者名 北山丈二. | 4. 巻 266 (9) |
| 2. 論文標題 【胃癌のすべて】 薬物療法 胃癌腹膜播種に対するタキサン腹腔内反復化学療法. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 医学のあゆみ | 6. 最初と最後の頁 717-723 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 山口 博紀、北山 丈二. | 4. 巻 73 |
| 2. 論文標題 特集 最新版 "腸閉塞"を極める! 疾患別 診断と治療 胃癌腹膜播種による腸閉塞. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 臨床外科 | 6. 最初と最後の頁 826 ~ 829 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.11477/mf.1407212091 | 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 山口 博紀、石神 浩徳、北山 丈二 . | 4. 巻 80 |
| 2. 論文標題 特集 腹膜と腹水を究める-新しい考え方と治療法 8.腹膜播種に対する腹腔内化学療法の基本と臨床 . | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 外科 | 6. 最初と最後の頁 630 ~ 634 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.15106/j_geka80_630 | 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 Ishigami Hironori, Fujiwara Yoshiyuki, Fukushima Ryoji, Nashimoto Atsushi, Yabusaki Hiroshi, Imano Motohiro, Imamoto Haruhiko, Kodera Yasuhiro, Uenosono Yoshikazu, Amagai Kenji, Kadowaki Shigenori, Miwa Hiroto, Yamaguchi Hironori, Yamaguchi Takuhiro, Miyaji Tempei, Kitayama Joji. | 4. 巻 36 |
| 2. 論文標題 Phase III Trial Comparing Intraperitoneal and Intravenous Paclitaxel Plus S-1 Versus Cisplatin Plus S-1 in Patients With Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis: PHOENIX-GC Trial. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Oncology | 6. 最初と最後の頁 1922 ~ 1929 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1200/JCO.2018.77.8613 | 査読の有無 有 |
| 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 Kitayama Joji, Ishigami Hironori, Yamaguchi Hironori, Sakuma Yasunaru, Horie Hisanaga, Hosoya Yoshinori, Lefor Alan Kawarai, Sata Naohiro. | 4. 巻 2 |
| 2. 論文標題 Treatment of patients with peritoneal metastases from gastric cancer. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery | 6. 最初と最後の頁 116 ~ 123 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12060 | 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 - |

〔学会発表〕 計40件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 11件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Joji Kitayama. |
| 2. 発表標題 Exosomal microRNA in Peritoneal Fluid as a Biomarker of Peritoneal Metastases from Gastric Cancer. |
| 3. 学会等名 2020 Advanced Cancer Therapies (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hideyuki Ohzawa., Akira Saito., Yuko Kumagai., Hironori Yamaguchi., Yoshinori Hosoya., Naohiro Sata., Joji Kitayama. |
| 2. 発表標題 Novel Strategies for Biomarker Identification and Use in Cancer 2. |
| 3. 学会等名 AACR ANNUAL MEETING 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Joji Kitayama., Hideyuki Ohzawa., Rihito Kanamaru., Yuki Kimura., Hironori Yamaguchi., Naohiro Sata. |
| 2. 発表標題 Development of new drugs to prevent peritoneal metastasis in gastric cancer. |
| 3. 学会等名 1st Congress of ISSPP 2019 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Joji Kitayama, Hironori Yamaguchi, Hironori Ishigami, Norio Hanafusa, Rihito Kanamaru, Shin Saito, Yoshinori Hosoya, Sata, Naohiro. |
| 2. 発表標題 Repeated Intraperitoneal Chemotherapy(RIPEC) Combined with Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy(CART) for Carcinomatous Peritonitis with Massive Malignant Ascites. |
| 3. 学会等名 14th International Symposium on Regional Cancer Therapies (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hideyuki Ohzawa., Joji Kitayama., Yuki Kimura., Akira Saito., Hironori Yamaguchi., Yoshinori Hosoya., Naohiro Sata. |
| 2. 発表標題 MIR-29S in peritoneal exosome predicts peritoneal recurrence in T4 gastric cancer. |
| 3. 学会等名 1st Congress of ISSPP 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大澤 英之, 木村 有希, 齋藤 晶, 山口 博紀, 細谷 好則, 佐田 尚宏, 北山 丈二. |
| 2. 発表標題 腹腔内液中エクソソームマイクロRNAを用いた胃癌腹膜播種症例のリキッドバイオプシー. |
| 3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大澤 英之, 木村 有希, 齋藤 晶, 山口 博紀, 細谷 好則, 佐田 尚宏, 北山 丈二. |
| 2. 発表標題 腹腔内液中エクソソームマイクロRNAを用いた胃癌腹膜播種症例のリキッドバイオプシー. |
| 3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大澤 英之, 木村 有希, 齋藤 晶, 山口 博紀, 細谷 好則, 佐田 尚宏, 北山 丈二. |
| 2. 発表標題 腹腔内液中エクソソームを用いた胃癌腹膜播種症例のリキッドバイオプシー. |
| 3. 学会等名 第4回Liquid Biopsy研究会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大澤 英之, 齋藤 晶, 熊谷 祐子, 山口 博紀, 細谷 好則, 佐田 尚宏, 北山 丈二. |
| 2. 発表標題 腹腔内液中エクソソームを用いた胃癌症例のリキッドバイオプシー. |
| 3. 学会等名 第28回日本がん転移学会学術集会・総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大澤 英之, 齋藤 晶, 熊谷 祐子, 山口 博紀, 細谷 好則, 佐田 尚宏, 北山 丈二. |
| 2. 発表標題 腹腔内液中エクソソームを用いた胃癌腹膜播種症例のリキッドバイオプシー. |
| 3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山口 博紀, 石神 浩徳, 藪崎 裕, 大森 健, 小寺 泰弘, 福島 亮二, 今野 元博, 有上 貴明, 富田 寿彦, 北山 丈二. |
| 2. 発表標題 胃癌腹膜播種に対するタキサンを用いた腹腔内化学療法ー基礎研究から臨床試験までー. |
| 3. 学会等名 第91回日本胃癌学会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 福島 亮治, 石神 浩徳, 藪崎 裕, 大森 健, 小寺 泰弘, 今野 元博, 有上 貴明, 富田 寿彦, 岸 健太郎, 北山 丈二. |
| 2. 発表標題 Conversion surgery for gastric cancer patients with peritoneal metastasis after intraperitoneal(IP) chemotherapy with taxanes. |
| 3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 H. Ohzawa, Y. Kumagai, H. Yamaguchi, Y. Hosoya, N. Sata and J. Kitayama . |
| 2. 発表標題 Exosomal microRNA profiles in peritoneal fluids as a therapeutic biomarker for peritoneal metastasis of gastric cancer. |
| 3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2018 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| | |
|---------|---|
| 1. 発表者名 | Seiji Ito, Motohiro Imano, Yoshikazu Uenosono, Takaaki Arigami, Hiroshi Yabusaki, Yasuo Hirono, Shugo Ueda, Tatsuki Matsumura, Ryoji Fukushima, Atsushi Takeno, Kentaro Kishi, Yasutaka Chiba, Sachi Chiba, Haruhiko Imamoto, Yuichi Ito, Atsushi Matsuki, Hironori Ishigami, Hironori Yamaguchi, Joji Kitayama, et al. |
| 2. 発表標題 | A phase II study of perioperative intraperitoneal paclitaxel plus S-1/paclitaxel for curatively resectable gastric cancer with serosal invasion: The GAPS study. |
| 3. 学会等名 | AACR Annual Meeting 2018 (国際学会) |
| 4. 発表年 | 2018年 |

| | |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | Kitayama J, Yamaguchi H, Ishigami H and Sata N. |
| 2. 発表標題 | Quantification of CEAmRNA in peritoneal fluids is useful to predict the benefit of conversion gastrectomy after intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal metastasis. |
| 3. 学会等名 | SSO 2018 13th Regional Cancer Therapies Program (国際学会) |
| 4. 発表年 | 2018年 |

| | |
|---------|---|
| 1. 発表者名 | J, Kitayama. |
| 2. 発表標題 | Repeated intraperitoneal chemotherapy using Taxane for Gastric Cancer with Peritoneal Metastases. |
| 3. 学会等名 | University Hospital Southamptonでの講演 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 | 2018年 |

| | |
|---------|---|
| 1. 発表者名 | 大澤英之, 熊谷祐子, 山口博紀, 北山丈二. |
| 2. 発表標題 | 胃癌腹膜播種治療における腹腔内液中エクソソームマイクロRNA解析(Exosomal microRNA profiles in peritoneal fluids as a therapeutic biomarker for peritoneal metastasis of gastric cancer.) |
| 3. 学会等名 | 第77回日本癌学会総会 |
| 4. 発表年 | 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Joji Kitayama, Rihito Kanamaru, Hideyo Miyato, Hironori Yamaguchi, Yoshinori Hosoya, Keisuke Matsuzaki and Naohiro Sata. |
| 2. 発表標題 Flowcytometric detection of intraperitoneal floating tumor stem cell. |
| 3. 学会等名 第90回日本胃癌学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hironori Ishigami, Hironori Yamaguchi, Hiroharu Yamashita, Masahiro Asakage and Joji Kitayama. |
| 2. 発表標題 Gastrectomy after response to intraperitoneal and systemic chemotherapy for P1 or CY1 gastric cancer. |
| 3. 学会等名 第90回日本胃癌学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Joji Kitayama, Hideyuki Ohzawa, Atsushi Miki, Takumi Teratani, Satomi Shiba and Naohiro Sata. |
| 2. 発表標題 miRNA profiles and the response of neoadjuvant chemotherapy in epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. |
| 3. 学会等名 Anti-Cancer Treatment Japan |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Motohiro Imano, Hironori Ishigami, Hiroshi Yabusaki, Haruhiko Imamoto, Hiroharu Yamashita, Kentaro Kishi, Yasuhiro Kodera, Yoshikazu Uenosono, Yoshiyuki Fujiwara, Akio Hidemura, Shigeyuki Tamura, Ryoji Fukushima, Hironori Yamaguchi, Joji Kitayama and Japan intraperitoneal chemotherapy study group (JIPG). |
| 2. 発表標題 Phase II study of ip PTX + S-1/PTX for gastric cancer with positive peritoneal cytology. |
| 3. 学会等名 第90回日本胃癌学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 北山丈二, 金丸理人, 大澤英之, 熊谷祐子, 山口博紀, 細谷好則, 松崎圭祐, 佐田尚宏. |
| 2. 発表標題 Treatment of peritoneal dissemination based on the unique microenvironment in peritoneal cavity. |
| 3. 学会等名 第77回日本癌学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山口博紀, 金丸理人, 大澤英之, 松本志郎, 倉科憲太郎, 春田英律, 細谷好則, 藤井博文, 北山丈二, 佐田尚宏. |
| 2. 発表標題 胃癌腹膜播種に対するSOX+PTX腹腔内投与併用化学療法の新規導入施設における治療成績 |
| 3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山口博紀, 石神浩徳, 金丸理人, 大澤英之, 松本志郎, 倉科憲太郎, 春田英律, 細谷好則, 北山丈二, 佐田尚宏. |
| 2. 発表標題 胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法における腹腔洗浄液中CEA mRNA定量 手術適応決定のバイオマーカーとしての意義. |
| 3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大澤英之, 熊谷祐子, 山口博紀, 佐久間康成, 堀江久永, 細谷好則, 佐田尚宏, 北山丈二. |
| 2. 発表標題 胃癌腹膜播種治療におけるバイオマーカーとしての腹水中エクソソームマイクロRNA. |
| 3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大澤英之, 熊谷裕子, 山口博紀, 佐久間康成, 堀江久永, 細谷好則, 佐田尚宏, 北山丈二. |
| 2. 発表標題 胃癌腹膜播種治療における腹腔内液中エクソソームマイクロRNA解析. |
| 3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山口博紀, 石神浩徳, 松本志郎, 宇井崇, 春田英律, 倉科憲太郎, 齋藤心, 細谷好則, 佐田尚宏, 北山丈二. |
| 2. 発表標題 胃癌腹膜播種手術症例における予後因子としての腹腔洗浄液中CEA mRNA定量値. |
| 3. 学会等名 第73回日本消化器外科学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 北山丈二, 石神浩徳, 山口博紀, 腹腔内化学療法研究会. |
| 2. 発表標題 胃癌腹膜微小転移に対するパクリタキセル腹腔内反復化学療法の有用性. |
| 3. 学会等名 第73回日本消化器外科学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 石神浩徳, 山口博紀, 山下裕玄, 朝蔭正宏, 北山丈二. |
| 2. 発表標題 高度進行胃癌に対する集学的治療 腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性胃癌に対する集学的治療. |
| 3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 北山丈二, 石神浩徳, 山口博紀. |
| 2. 発表標題 実臨床に即した切除不能・進行再発消化管がんに対する最適治療戦略 消化器癌腹膜播種に対するタキサン腹腔内反復化学療法の可能性. |
| 3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大澤英之, 熊谷祐子, 山口博紀, 佐久間康成, 堀江久永, 細谷好則, 佐田尚宏, 北山丈二. |
| 2. 発表標題 腹腔内液中エクソソームマイクロRNAを用いた胃癌腹膜播種症例のリキッドバイオプシー. |
| 3. 学会等名 第73回日本消化器外科学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 江本成伸, 北山丈二, 山口博紀, 石神浩徳, 室野浩司, 田中敏明, 畑啓介, 川合一茂, 野澤宏彰. |
| 2. 発表標題 腹膜播種の診断と治療の工夫 腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内化学療法におけるドラッグデリバリー向上の工夫. |
| 3. 学会等名 第73回日本消化器外科学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 齋藤心, 山口博紀, 松本志郎, 倉科憲太郎, 佐久間康成, 春田英律, 堀江久永, 細谷好則, 北山丈二, 佐田尚宏. |
| 2. 発表標題 腹膜播種の診断と治療の工夫 腹膜播種陽性胃癌に対するSOX+PTX腹腔内投与併用化学療法の新規導入施設における治療成績. |
| 3. 学会等名 第73回日本消化器外科学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小林大介, 太田光彦, 福島亮治, 伏田幸夫, 上田修吾, 楠本哲也, 秀村晃生, 山下直行, 藪崎裕, 大森健, 有上貴明, 石神浩徳, 北山丈二, 小寺泰弘, 腹腔内化学療法研究会. |
| 2. 発表標題 腹膜播種を伴う胃癌に対するS-1/CDDP+パクリタキセル腹腔内投与併用の第II相臨床試験. |
| 3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 H. Yamaguchi, Y. Sato, H. Ishigami, H. Oozawa, M. Kurihara, Y. Yatomi, J. Kitayama. |
| 2. 発表標題 Peritoneal lavage CEA mRNA levels predict conversion gastrectomy outcomes after induction chemotherapy in gastric cancer patients with peritoneal metastasis. |
| 3. 学会等名 ESMO 2017 Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kitayama J, Yamaguchi H, Ishigami H, Sata N. |
| 2. 発表標題 Quantification of CEA mRNA in peritoneal fluids is useful to predict the benefit of conversion gastrectomy after intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal metastasis. |
| 3. 学会等名 SSO 2018 13th Regional Cancer Therapies (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 北山丈二, 山口博紀, 石神浩徳, 大澤英之, 細谷好則, 山下裕玄, 瀬戸泰之, 佐田尚宏. |
| 2. 発表標題 胃癌腹膜播種治療における腹腔内液中バイオマーカーの意義. |
| 3. 学会等名 第72回日本消化器外科学会総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 北山丈二, 山下裕玄, 瀬戸泰之, 山口博紀, 金丸理人, 津久井秀則, 佐田尚宏. |
| 2. 発表標題 Flowcytometryを用いた腹腔内遊離癌細胞の質的・量的解析の試み. |
| 3. 学会等名 第26回日本がん転移学会学術集会・総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大澤英之, 三木厚, 山口博紀, 佐久間康成, 堀江久永, 細谷好則, 北山丈二, 佐田尚宏. |
| 2. 発表標題 Exosomal microRNA profiles in peritoneal fluids as a therapeutic biomarker for peritoneal metastasis of gastric cancer. |
| 3. 学会等名 第76回日本癌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大澤英之, 山口博紀, 佐久間康成, 堀江久永, 細谷好則, 北山丈二, 佐田尚宏. |
| 2. 発表標題 Exosomal microRNA profiles in peritoneal fluids as a therapeutic biomarker for peritoneal metastasis of gastric cancer. |
| 3. 学会等名 第28回日本消化器癌発生学会総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|--|
| <p>その他の研究成果発表 J, Kitayama. Repeated intraperitoneal chemotherapy using Taxane for Gastric Cancer with Peritoneal Metastases. University Hospital Southamptonでの講演 2018年</p> |
|--|

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 |
|-------|---|--------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 佐田 尚宏 (Sata Naohiro) (20261977) | 自治医科大学・医学部・教授 (32202) | |
| 研究分担者 | 山口 博紀 (Yamaguchi Hironori) (20376445) | 自治医科大学・医学部・教授 (32202) | |
| 研究分担者 | 三木 厚 (Miki Atsushi) (20570378) | 自治医科大学・医学部・講師 (32202) | |
| 研究分担者 | 細谷 好則 (Hosoya Yoshinori) (30275698) | 自治医科大学・医学部・教授 (32202) | |
| 研究分担者 | 大澤 英之 (Ohzawa Hideyuki) (60458271) | 自治医科大学・医学部・講師 (32202) | |
| 研究分担者 | 寺谷 工 (Teratani Takumi) (70373404) | 自治医科大学・医学部・講師 (32202) | |