

機関番号 : 31201

研究種目 : 基盤研究 (C)

研究期間 : 2008~2010

課題番号 : 20591577

研究課題名 (和文) 進行胃癌化学療法後切除例における組織マイクロアレイを用いた網羅的蛋白解析

研究課題名 (英文) Protein expression analysis using tissue microarray for advanced gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy

研究代表者

肥田 圭介 (KOEDA KEISUKE)

岩手医科大学・医学部・講師

研究者番号 : 10285596

研究成果の概要 (和文) : 近年, 化学療法の進歩と共に高度進行胃癌に対する術前化学療法が奏功し手術可能となる症例が増加している. 今回われわれは組織マイクロアレイ (TMA) および免疫組織化学染色 (IHC) を用い, 化学療法による治療効果・臨床病理学的特徴について検討した. 2000 年 12 月~2007 年 12 月まで, 胃癌に対する TS-1 を含む術前化学療法を施行し切除しえた計 30 例 (男 : 女 = 22 : 8, 平均 61.2 歳) を対象とし, 治療前後の腫瘍サンプルから TMA を用いて p53, MIB-1, pancytokeratin の免疫染色を行った. レジメンは TS-1 単独 : 5 例, CDDP 併用 : 17 例, CPT-11 併用 : 4 例, TXT 併用 : 3 例 (うち 2 例は i. p.), CDDP + CPT-11 併用 : 1 例であった.

【結果】組織学的効果判定は Grade 0 : 7 例, 1a : 16 例, 1b : 2 例, 2 : 5 例であり, 臨床的効果判定別に見ると, PR 症例では 0 : 4 例, 1a : 5 例, 1b : 1 例, 2 : 2 例, IR/SD では各々 2, 4, 1, 3 例, PD では 0, 4, 0, 0 例であった. Grade 3 は判定していない. 組織型の内訳は tub2 : 46.7%, por1 : 16.7%, por2 : 23.3%, muc : 6.7%, sig・scc : 各 3.3% であった. HE 染色では核濃縮・細胞質の好酸化・線維化・空胞化など多様な組織像を呈していた. 化学療法前後の免疫染色における比較では, p53 では変化のないものは 63.3%, 染色性の低下が 36.7% であったのに対し, MIB-1 では 76.7%, pancytokeratin では 63.3% で染色性が低下していた. 染色性の増加は pancytokeratin の一部でのみ認められた. 組織マイクロアレイ (TMA) は, 多数の検体を組織レベルでの形態情報を失うことなく蛋白発現の局在や程度を観察できる技術である. 化学療法後の免疫染色、特に MIB-1 では染色性の低下を高率に認めたが, 組織型の違いによる染色性に明らかな傾向はなかった. 臨床的に効果があつた症例でも組織学的には顕著な効果が認められない, あるいはその逆の現象も確認された. 必ずしも臨床的効果と組織学的効果が相関しないことから, さらに症例を蓄積して検討する必要がある.

研究成果の概要 (英文) : Among advanced gastric cancer patients, recent progress of anti-cancer chemotherapy has increased the number of patients who may be treated by operation after the chemotherapy. To evaluate chemotherapeutic responses of target tissues at molecular level, we prepared tissue microarrays (TMAs) using specimens from operations after chemotherapy. Between 2000 and 2007, 30 advanced gastric cancer patients underwent gastrectomy after chemotherapy including S-1, CDDP, irinotecan, and docetaxel. Chemotherapeutic regimens were grouped as follows (the number of cases): S-1 alone (5); S-1 + cisplatin (17); irinotecan alone (4); docetaxel (3); and cisplatin + irinotecan (1). Pathological examinations were performed on TMA for pre-treatment biopsies and post-operative specimens. Immunohistochemical (IHC) examinations were also performed with primary antibodies against proteins including p53, MIB-1, and pancytokeratin. Correlations between either pathological or IHC effect, and RECIST criteria were evaluated. Correlation between clinical (quotation marks) and histological (Grades) responses were: "Partial Response", Grades 0(4), 1a(5), 1b(1), 2(2); "Stable Disease", Grades 0(2), 1a(4), 1b(1), 2(3); and "Progressive Disease", Grades 0(0), 1a(4), 1b(0), 2(0). We did not judge "Complete Response" or Grade 3. Comparison of IHC between pre and post chemotherapy, protein expression was decreased by 36.7% in p53, 76.7% in MIB-1, 63.3% in pancytokeratin. TMAs are a useful technology that can observe protein expression of large numbers of specimens simultaneously without losing tissue morphological

information. Proteins stained by IHC tend to decrease the staining intensity in samples after chemotherapy although it was not clearly correlated with tissue type or the treatment effect. No significant correlation was seen between RECIST criteria and histological effect of the treatment. Although it is necessary to review more cases using pre- and post- chemotherapeutic specimens from clinical and pathological point of views, it may also suggest that the other chemotherapeutic evaluation criteria that reflect biological as well as clinical responses should be discussed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：胃十二指腸外科学

1. 研究開始当初の背景

進行・再発胃癌に対しては 1990 年代後半より irinotecan (CPT-11), S-1, taxane 系などの新規抗癌剤の開発により、腫瘍縮小効果の向上や生存期間の延長が報告されてきたが、これまでコンセンサスの得られた標準治療は存在していなかった。しかし、2007 年の ASCO において SPIRITS trial (文献 1) の結果が発表され、S-1+CDDP 療法が本邦における標準治療と位置づけられた。S-1+CDDP 療法は生存期間の延長とともに、先の SPIRITS trial においても phase III で 54 % と高い奏効率を示すことがその特性として注目されており、高度進行・再発例などの切除不能例に限らず Neoadjuvant chemotherapy のレジメンとしても期待され、広く使用されている。これらの治療の効果は臨床的には RECIST に基づき判定がなされるが、必ずしも病理組織学的所見と一致しない場合や、本治療に対し効果を認めない症例が今後の問題として挙げられる。in vitro では CDDP のような DNA 障害性薬剤では p53 などのストレス反応蛋白が上昇することが知られている。蛋白の変化は腫瘍細胞内の機能変化を最もよく反映するが、化学療法による腫瘍部分での蛋白発現の変化は明らかにされていない。そこで、今回 TMA (組織マイクロアレイ) を用いて化学療法後の蛋白発現パターンを検討することにより、治療の効果および抵抗性に関与する分子を同定し、S-1+CDDP 療法の抗腫瘍効果の機序を解明することを目的に本研究を立案した。

2. 研究の目的

TMA は多数のパラフィンブロック包埋切片を用いて、直径数ミリ程度の組織切片を作成し、それらすべてを一枚のスライドに集約することで、多数の検体を一度に組織学的な確認を行いつつ観察できる技術である。原理は通常の IHC と全く同等であることから、多数の検体を回顧的にスクリーニングし、臨床的に有用なマーカーを同定することが可能となる。本申請の研究分担者である西塚らは、細胞株をモデルケースとして用いた cDNA マイクロアレイおよび逆相蛋白ライセートアレイなどによる定量的スクリーニングの結果を TMA 上で応用可能であることを報告している (Nishizuka et al. Cancer Res 2003)。この研究で、転移巣や腹膜播種症例における原発巣の組織型が同定可能となった。IHC は特殊な機材や高価な試薬などが不要なく、手技もよく確立されている。従って、適切なマーカーとして使用できる特異的の一次抗体があれば多くの施設で精度の高い鑑別診断を行うことができるようになる。本申請では胃癌の術前化学療法後、病巣の縮小により切除可能となった症例の切除標本から、高頻度で発現している、あるいは発現が大きく低下している蛋白を同定し、その染色強度のスコアからどの蛋白が薬剤反応の指標となりうるかを検討する。

### 3. 研究の方法

IHCは病理組織診断および蛋白発現解析を行う手段として幅広く行われている。その利点は、蛋白発現の有無を調べるだけでなく、形態を確認しながら発現解析できることである。さらにTMAを用いることで一定の条件下で多数例を解析でき、大幅に試薬の節約もできる。また、TMAの材料であるパラフィン包埋ブロックは長期間の保存が可能であるため、過去の材料を再度解析することや異なる蛋白を対象として研究することが可能である。

1998年にKononenらにより開発されたTMAによって蛋白発現解析を行う。高度進行・再発胃癌の診断で摘出された標本の必要な部分の組織(病変部)のみを0.6~2.0mm程度の直径で中空針(donor針)を用いて円柱状にくり抜く。くり抜かれた組織を予めRecipient針で穴を開けておいた新しいパラフィンブロック(Recipient)へ格子状に集約し新しいブロックを作製する。1つのブロックには50~100例の組織を埋め込むことができる。円柱状の組織が集約されたブロックを通常のパラフィン包埋ブロックと同様に薄切してスライドガラスに固定する。HE染色を行い組織像の確認を行ったのち、チラミドシグナル増幅法で免疫染色を行い、多数の症例検体を同一切片上で観察する(文献2)。蛋白発現の程度や局在を臨床病理学的諸因子(性別・年齢・T因子・N因子・M因子・組織型など)と比較・検討する。以下の順で研究を行った。

#### (1) サンプルおよび臨床的背景の収集とデータベース構築

参加2施設から該当症例のパラフィン包埋ブロックおよび関連情報を収集、データエレメント入力用のリレーショナルデータベースを構築する。データベース構造は申請協力者が既に構築しているASKMDリレーショナルデータベースを鋳型とする(Spurrier, et al, Proteomics 2008)。

#### (2) 組織マイクロアレイの作成のためのトレーニング

本研究を遂行するためにはTMAに対する理解が必須である。パラフィンブロックの扱い方からTMA作製の過程を、練習用ブロックなどを用いて理解する。

#### (3) 免疫組織染色のための抗体の選定

抗体のパフォーマンスの確立の度合いにより三段階のセットを用いる。ファーストセットとして通常免疫染色のコントロールとして推奨される構造・ハウスキーピング蛋白関連抗体を購入する。セカンドセットとしてはストレス反応経路、細胞周期、アポトーシス関連蛋白などを中心とする。in vitroでの

パフォーマンスについては、研究協力者らが構築した種々のDNA障害反応蛋白関連抗体のデータベースを参考に(文献2)。サードセットは探索的なものとして特定の実験室などで開発されたものを試験的に使用する。このサードセットについては米国国立がん研究所のEttore Appella博士よりストレス関連蛋白抗体提供の同意を得た。

#### (4) 免疫組織染色の判定法のトレーニング

パラフィンブロック毎の病理診断を基に免疫染色の局在や程度を癌組織について判定、申請者らが第一次判定を行う。この判定の結果を各施設の病理専門医に随時コンサルトし、指導を受ける。

①通常胃切除(化学療法なし)および術前化学療法後の切除標本を用いたTMAの作製各施設から送付されたパラフィンブロックを対応するHE染色と対比させながら本田・田村らの方法(文献1)に準じてTMAを作製する

#### ②染色強度および局在の判定

判定に十分な染色強度が得られるよう、通常のパラフィン切片を用いて条件設定を厳密に行う。判定法のトレーニングに従って、申請者が第一次判定を施行するが、最終的な組織診断および免疫染色の判定は各施設の病理認定医に依頼する。

#### 4-3. 同定された蛋白マーカーの生物学的な意義を試験管内モデルで検証

明らかに化学療法の後で量的質的变化が見られたタンパク質に関しては、胃癌細胞株を用いた検証実験を行う。例えば、化学療法後に局在が変化した蛋白の場合、S-1+CDDPを細胞培養液に添加し、時間ごとの局在の変化について該当抗体を用いて免疫細胞染色で追跡する。

#### (5) 論文や学会発表を通して結果を報告

TMA上のIHCが分析可能であることが前提となるが、この申請に至った背景、対象組織が恐らく初めてのものであるという事を学会発表や論文を通して積極的に発信していく。

#### (6) 考えられる問題点

最も重要なポイントは高品質染色のための免疫組織染色の条件設定である。特に抗リン酸化抗体などはウェスタンブロットや免疫沈降法のみでその有効性が確認されているものも多く、抗原賦活法や細胞膜蛋白貫通処理などを用いた抗原へのアクセスを改善する処理が必要な場合も想定される。同一症例の化学療法前後の検体の獲得が理想的であるが、すべての症例に可能となることは難しい。従って統計学的には化学療法の有無により分けられた2群の比較であるが、個人差なども考慮に入れ慎重な解釈が必要である。

#### 4. 研究成果

2000年12月～2007年12月まで、胃癌に対するTS-1を含む術前化学療法を施行し切除しえた計30例(男:女=22:8,平均61.2歳)を対象とし、治療前後の腫瘍サンプルからTMAを用いてp53, MIB-1, pancytokeratinの免疫染色を行った。レジメンはTS-1単独:5例, CDDP併用:17例, CPT-11併用:4例, TXT併用:3例(うち2例はi.p.), CDDP+CPT-11併用:1例であった。組織学的効果判定はGrade 0:7例, 1a:16例, 1b:2例, 2:5例であり、臨床的効果判定別に見ると、PR症例では0:4例, 1a:5例, 1b:1例, 2:2例, IR/SDでは各々2, 4, 1, 3例, PDでは0, 4, 0, 0例であった。Grade 3は判定していない。HE染色では核濃縮・細胞質の好酸化・線維化・空胞化など多様な組織像を呈していた。摘出標本の免疫染色に関し p53では36.7%, MIB-1では76.7%, pancytokeratinでは63.3%の症例において染色性の低下を認めた。さらに pancytokeratinのみ10.0%の症例で染色性が増加していた。組織型は tub2:46.7%, por1:16.7%, por2:23.3%であった。明らかに染色性の低下したものは、MIB-1(23例)で tub2:43.5%, por1:17.4%, por2:21.7%, pancytokeratin(19例)ではそれぞれ42.1%, 10.5%, 31.5%であった。組織マイクロアレイ(TMA)は、多数の検体を組織レベルでの形態情報を失うことなく蛋白発現の局在や程度を観察できる技術である。化学療法後の免疫染色、特にMIB-1では染色性の低下を高率に認めたが、組織型の違いによる染色性に明らかな傾向はなかった。臨床的に効果があった症例でも組織学的には顕著な効果が認められない、あるいはその逆の現象も確認された。必ずしも臨床的効果と組織学的効果が相関しないことから、さらに症例を蓄積して検討する必要がある。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計22件)

1. Laparoscopy-Assisted Jejunal Resection for Leiomyoma Preoperatively Diagnosed as Jejunal Gastrointestinal Mesenchymal Tumor by Double-Balloon Endoscopy: Report of a Case. Shioi Y, Sasaki A, Otsuka K, Koeda K, Ikeda K, Wakabayashi G. Nihon Gekakei Rengo Gakkaishi (Journal of Japanese College of Surgeons) (査読・有) 33(2):155-159, 2008
2. Reverse-phase protein lysate microarrays for cell signaling analysis. Spurrier B, Ramalingam S, Nishizuka S. Nature Protoc (査読・有) 3(11):1-13, 2008

3. Protein and lysate array technologies in cancer research. Spurrier B, Honkanen P, Holway A, Kumamoto K, Terashima M, Takenoshita S, Wakabayashi G, Austin J, Nishizuka S. Biotechnol Adv. (査読・有) 26(4):361-9, 2008
4. Endoscopic thyroidectomy by the breast approach: a single institution's 9-year experience. Sasaki A, Nakajima J, Ikeda K, Otsuka K, Koeda K, Wakabayashi G. World J Surg. (査読・有) 32(3):381-5, 2008
5. Ten-year experience of totally laparoscopic liver resection in a single institution. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Takahara T, Nishizuka S, Wakabayashi G. Br J Surg. (査読・有) 96(3):274-9, 2009
6. Laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy: operative techniques and assessment of postoperative motor function by cine-MRI. Koeda K, Baba S, Takahashi M, Chiba T, Nakajima J, Nishizuka S, Sasaki A, Wakabayashi G. 8th International Gastric Cancer Congress Proceedings (査読・無) 1(1):51-55, 2009
7. Assessment of gastric motor function by cine magnetic resonance imaging. Baba S, Sasaki A, Nakajima J, Obuchi T, Koeda K, Wakabayashi G. J Gastroenterol Hepatol. (査読・有) 24(8):1401-1406, 2009
8. Quantitative assessment of gene methylation in neoplastic and non-neoplastic gastric epithelia using methylation-specific DNA microarray. Tamura G, So K, Miyoshi H, Honda T, Nishizuka S, Motoyama T. Pathol Int (査読・有) 59(12):895-899, 2009
9. Multiple lesions of adenocarcinoma with extensive dysplasia in long-segment Barrett's esophagus treated with thoracoscopic surgery: a case report. Iwaya T, Kimura Y, Nishizuka S, Uesugi N, Noda Y, Kimura T, Koeda K, Maesawa C, Ikeda K, Sasaki A, Wakabayashi G. esophagus (査読・有) 6(4):201-204, 2009
10. Laparoscopic Heller myotomy with Dor fundoplication for achalasia: long-term outcomes and effect on chest pain. Sasaki A, Obuchi T, Nakajima J, Kimura Y, Koeda K, Wakabayashi G. Dis Esophagus (査読・有) 23(4):284-289, 2009
11. Multifactorial Regulation of E-Cadherin Expression: An Integrative Study. Reinhold WC, Reimers MA, Lorenzi P, Ho J, Shankavaram UT, Ziegler MS, Bussey KJ, Nishizuka S, Ikediobi O, Pommier YG, Weinstein JN. Mol Cancer Ther (査読・

有) 9(1):1-16, 2010

12. Inimally invasive surgical enucleation for esophageal leiomyoma: report of seven cases. Obuchi T, Sasaki A, Nitta H, Koeda K, Ikeda K, Wakabayashi G. *Dis Esophagus*. (査読・有) 23(1):1-4, 2010

13. Risk Factors for Early Postoperative Small Bowel Obstruction After Colectomy for Colorectal Cancer. Nakajima J, Sasaki A, Otsuka K, Obuchi T, Nishizuka S, Wakabayashi G. *World J Surg*. (査読・有) (34):1086-1090, 2010

14. Tailored laparoscopic resection for suspected gastric gastrointestinal stromal tumors. Sasaki A, Koeda K, Obuchi T, Nakajima J, Nishizuka S, Terashima M, Wakabayashi G. *Surgery* (査読・有) 147(4):516-520, 2010

15. Influence of body fat in cancer patients on residual content of used fentanyl matrix patches. Chiba T, Kimura Y, Takahashi H, Tairabune T, Nagasawa Y, Mori K, Yonezawa Y, Sugawara A, Kawaguchi S, Kawamura Hi, Nishizuka S, Kudo K, Fujiwara K, Ikeda K, Wakabayashi G, Takahashi K. *Palliative Care Research* (査読・有) 5(2):206-212, 2010

16. Laparoscopy-assisted major liver resections employing a hanging technique: the original procedure. Nitta H, Sasaki A, Fujita T, Itabashi H, Hoshikawa K, Takahara T, Takahashi M, Nishizuka S, Wakabayashi G. *Ann Surg* (査読・無) 251(3):450-453, 2010

17. Laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication for achalasia: long-term outcomes and effect on chest pain. Sasaki A, Obuchi T, Nakajima J, Kimura Y, Koeda K, Wakabayashi G. *Dis Esophagus* (査読・有) 23(4):284-289, 2010

18. Molecular analysis of single isolated glands in gastric cancers and their surrounding gastric intestinal metaplastic mucosa. Sugai T, Habano W, Jiao YF, Toyota M, Suzuki H, Tsukahara M, Koizuka H, Akasaka R, Koeda K, Wakabayashi G, Suzuki K. *Oncology Reports* (査読・無) 23(1):25-33, 2010

19. Results of laparoscopic sleeve gastrectomy as a single stage bariatric procedure in Japanese patients. Sasaki A, Umemura A, Nishizuka S, Nakajima J, Uesugi N, Wakabayashi G. *Asian Journal of Endoscopic Surgery* (査読・有) 3(4):180-184, 2010

20. Characterization of clinically-used anticancer agents by quantitative

cellular and molecular assay platforms (細胞分子生物学的定量アッセイを用いた承認済抗癌薬反応特性の解析). Ishida K, Nishizuka S, Noda H, Matsuo T, Otsuka K, Wakabayashi G. *岩手医学雑誌* (査読・有) 62(5):363-375, 2010

21. Single-incision laparoscopic gastric resection for submucosal tumors: report of three cases. Sasaki A, Koeda K, Nakajima J, Obuchi T, Baba S, Wakabayashi G. *Surgery Today* (査読・有) 41(1):33-36, 2011

22. Laparoscopy-assisted appendectomy through an umbilical port in children. Fukuzawa T, Mizuno M, Nakajima J, Nishizuka S, Otsuka K, Nitta H, Kashiwaba M, Koeda K, Sasaki A, Wakabayashi G. *Asian Journal of Endoscopic Surgery* (査読・有) 4:11-15, 2011

[学会発表] (計 31 件)

1. 肥田 圭介, 藤原 久貴, 高橋 正統, 千葉 丈広, 岩谷 岳, 木村 祐輔, 佐々木 章, 池田 健一郎, 高金 明典, 若林 剛: 幽門側胃切除における Billroth-I 法器械吻合の手技及び治療成績, 第 108 回日本外科学会定期学術集会, 2008 年 5 月 15 日, 長崎ブリックホール

2. 西塚 哲, Spurrier Brett, Peter Honkanen, John Austin, 若林 剛: 蛋白定量解析に基づく薬剤標的分子の同定, 第 108 回日本外科学会定期学術集会, 2008 年 5 月 15 日, 長崎ブリックホール

3. 肥田 圭介, 藤原 久貴, 高橋 正統, 千葉 丈広, 岩谷 岳, 木村 祐輔, 佐々木 章, 池田 健一郎, 若林 剛: 腹腔鏡補助下幽門側胃切除術における再建法の工夫—上腹部横切開による開腹手技の導入—, 第 63 回日本消化器外科学会総会, 2008 年 7 月 16 日, 札幌プリンスホテル

4. 肥田 圭介, 高橋 正統, 藤原 久貴, 千葉 丈広, 岩谷 岳, 木村 祐輔, 新田 浩幸, 大塚 幸喜, 佐々木 章, 池田 健一郎, 若林 剛: 当科における腹腔鏡補助下幽門側胃切除術; 80 例の経験と Learning curve, 第 21 回日本内視鏡外科学会総会, 2008 年 9 月 2 日, パシフィコ横浜

5. Koeda K, Takahashi M, Fujiwara H, Chiba T, Iwaya T, Kimura Y, Nitta H, Otsuka K, Sasaki A, Ikeda K, Wakabayashi G: Laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: Experience and learning curve with 80 consecutive patients, The 11th World Congress of Endoscopic Surgery, 2008/9/2, Pacifico Yokohama

6. Koeda K, Sasaki A, Takahashi M, Fujiwara T, Chiba T, Noda Y, Iwaya T, Kimura Y, Nitta

H, Otsuka K, Ikeda K, Wakabayashi G: Experience with Laparoscopic Local Resection for Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): The result and Outcomes in our institute, Endoscopic and Laparoscopic Surgeons of Asia, 2008/9/5, Pacifico Yokohama

7. Nishizuka S, Wakabayashi G: Experimental validation of theoretical protein network models by quantitative lysate microarrays, 第 67 回日本癌学会, 2008 年 10 月 28 日, 名古屋国際会議場

8. 肥田 圭介, 高橋 正統, 藤原 久貴, 千葉 丈広, 木村 祐輔, 西塚 哲, 岩谷 岳, 野田 芳範, 木村 聡元, 柏葉 匡寛, 新田 浩幸, 大塚 幸喜, 水野 大, 佐々木 章, 池田 健一郎, 若林 剛: TS-1/CDDP 療法後に根治手術を施行した初発進行胃癌症例の検討, 第 46 回日本癌治療学会, 2008 年 10 月 30 日, 名古屋国際会議場

9. 肥田 圭介, 高橋 正統, 藤原 久貴, 千葉 丈広, 木村 聡元, 野田 芳範, 岩谷 岳, 木村 祐輔, 新田 浩幸, 大塚 幸喜, 佐々木 章, 池田 健一郎, 高金 明典, 若林 剛: 当科における腹腔鏡補助下胃切除術—導入から定型化へ, 第 70 回日本臨床外科学会, 2008 年 11 月 27 日, ホテルニューオータニ

10. Koeda K, Fujiwara H, Takahashi M, Chiba T, Iwaya T, Kimura Y, Nishizuka S, Ikeda K, Kashiwaba M, Wakabayashi G: Intraperitoneal infusion (IP) of cisplatin with S-1 in untreated advanced gastric cancer patients with peritoneal dissemination, 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2009 年 1 月 15 日, The Moscone West Building

11. 肥田 圭介, 高橋 正統, 藤原 久貴, 千葉 丈広, 木村 祐輔, 西塚 哲, 岩谷 岳, 野田 芳範, 木村 聡元, 柏葉 匡寛, 新田 浩幸, 大塚 幸喜, 水野 大, 佐々木 章, 池田 健一郎, 若林 剛: 初発進行胃癌に対する TS-1/CDDP 併用化学療法後根治手術の有用性, 第 109 回日本外科学会, 2009 年 4 月 2 日, 福岡国際会議場

12. Nishizuka S: Predicting anti-cancer drug sensitivity by high-dimensional quantitative protein monitoring of cellular signal transduction, 2nd Annual BIT Life Science PepCon-2009, 2009 年 4 月 3 日, COEX Convention Center

13. Nishizuka S, Noda H, Ishida K, Iwaya T, Wakabayashi G: Development of in vitro chemotherapy-resistant model system based on their protein kinetics in response to drug exposure, 100th American Association for Cancer Research, 2009 年 4 月 21 日, Colorado Convention Center

14. Koeda K, Baba S, Takahashi M, Chiba T, Nakajima J, Nishizuka S, Sasaki A, Wakabayashi G: Laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy: operative techniques and assessment of postoperative motor function by cine-MRI, 8th International Gastric Cancer Congress, 2009/6/11, Auditorium Maximum of Jagiellonian University

15. 肥田 圭介: GIST2 (ポスター), 第 64 回日本消化器外科学会, 2009 年 7 月 16 日, 大坂国際会議場

16. 肥田 圭介, 高橋 正統, 千葉 丈広, 馬場 誠朗, 野田 芳範, 岩谷 岳, 木村 祐輔, 佐々木 章, 池田 健一郎, 若林 剛: 当科における腹腔鏡補助下胃切除術の導入および標準化への取り組み, 第 64 回日本消化器外科学会, 2009 年 7 月 18 日, 大阪国際会議場

17. Nishizuka S, Noda H, Ishida K, Matsuo T, Iwaya T, Wakabayashi G: Protein kinetic analysis of an in vitro chemotherapy-resistant cell population in response to drug exposure, 第 68 回日本癌学会, 2009 年 10 月 2 日, パシフィコ横浜

18. 肥田 圭介, 高橋 正統, 千葉 丈広, 藤原 久貴, 野田 芳範, 岩谷 岳, 木村 祐輔, 西塚 哲, 大塚 幸喜, 新田 浩幸, 柏葉 匡寛, 佐々木 章, 水野 大, 池田 健一郎, 若林 剛: 進行・再発胃癌に対する二次以降化学療法としての低容量 CPT-11/CDDP 併用療法の検討, 第 47 回日本癌治療学会学術集会, 2009 年 10 月 23 日, パシフィコ横浜

19. 西塚 哲, 石田 和茂, 野田 宏伸, 松尾 鉄平, 岩谷 岳, 木村 祐輔, 大塚 幸喜, 新田 浩幸, 柏葉 匡寛, 肥田 圭介, 佐々木 章, 水野 大, 池田 健一郎, 若林 剛: ライセートアレイによる蛋白質定量を用いた癌細胞薬剤反応の評価, 第 47 回日本癌治療学会学術集会, 2009 年 10 月 23 日, パシフィコ横浜

20. 肥田 圭介, 高橋 正統, 藤原 久貴, 千葉 丈広, 御供 真吾, 野田 芳範, 岩谷 岳, 木村 祐輔, 新田 浩幸, 大塚 幸喜, 水野 大, 佐々木 章, 池田 健一郎, 若林 剛: 腹腔鏡補助下幽門側胃切除術の定型化—各パートにおける術者と助手の役割, 第 71 回日本臨床外科学会, 2009 年 11 月 20 日, 京都国際会議場

21. 肥田 圭介, 高橋 正統, 千葉 丈広, 藤原 久貴, 野田 芳範, 岩谷 岳, 木村 祐輔, 西塚 哲, 新田 浩幸, 大塚 幸喜, 水野 大, 佐々木 章, 若林 剛: 腹腔鏡下幽門保存胃切除術 (LAPPG) の手技と成績, 第 22 回日本内視鏡外科学会, 2009 年 12 月 4 日, 京王プラザホテル

22. 西塚 哲, 石田 和茂, 松尾 鉄平, 野田 宏伸, 岩谷 岳, Toni Hollway, Lynn Young, 若林 剛: 臨床検体由来の細胞機能情報解析,

第110回日本外科学会, 2010年4月9日, 名古屋国際会議場

23. 肥田 圭介, 高橋 正統, 千葉 丈広, 岩谷 岳, 木村 祐輔, 西塚 哲, 新田 浩幸, 大塚 幸喜, 柏葉 匡寛, 佐々木 章, 水野 大, 若林 剛: cStage IV 胃癌に対する化学療法後胃切除の意義, 第110回日本外科学会, 2010年4月10日, 名古屋国際会議場

24. Nishizuka S, Ishida K, Mtsuo T, Noda H, Iwaya T, Wakabayashi G: Therapeutic efficacy prediction by quantitative protein analysis in response to anti-cancer agents, 101回アメリカ癌学会, 2010年4月21日, Walter E. Washington Conventiona Center

25. 肥田 圭介, 高橋 正統, 藤原 久貴, 千葉 丈広, 梅邑 晃, 木村 祐輔, 新田 浩幸, 大塚 幸喜, 佐々木 章, 水野 大, 若林 剛: 安全な腹腔鏡下胃切除術を行うためにー主要血管切離における視野展開の工夫とコツ, 第35回日本外科系連合学会 2010年6月17日, シェラトン・グランデ・トーキョーベイホテル

26. 西塚 哲, 若林 剛: 定量生物学の癌治療への応用, 第18回日本消化器関連学会週間 (JDDW2010), 2010年10月15日, パシフィコ横浜

27. 肥田 圭介, 高橋 正統, 若林 剛: 腹腔鏡下胃切除術の地域における普及と技術の伝承

ー胃がん治療の均てん化を目指してー, 第8回日本消化器外科学会大会 (JDDW2010), 2010年10月16日, パシフィコ横浜

28. 肥田 圭介, 藤原 久貴, 高橋 正統, 千葉 丈広, 西成 悠, 木村 祐輔, 新田 浩幸, 佐々木 章, 水野 大, 若林 剛: 腹腔鏡下胃切除術における総肝動脈リンパ節 (No. 8a) 郭清の工夫, 第23回日本内視鏡外科学会, 2010年10月19日, パシフィコ横浜

29. 肥田 圭介, 藤原 久貴, 高橋 正統, 千葉 丈広, 西成 悠, 木村 祐輔, 新田 浩幸, 大塚 幸喜, 柏葉 匡寛, 佐々木 章, 水野 大, 若林 剛: 早期胃癌に対する機能温存手術としての腹腔鏡補助下幽門保存胃切除術 (LAPPG) の手技と機能評価, 第72回日本臨床外科学会, 2010年11月23日, パシフィコ横浜

30. 肥田 圭介, 藤原 久貴, 高橋 正統, 千葉 丈広, 西成 悠, 石田 馨, 渡邊 陽太郎, 若林 剛: DOC/S-1 併用化学療法と手術による集学的治療を施行した Stage IV 胃癌の検討, 第83回日本胃癌学会, 2011年3月4日, 古牧温泉青森屋

31. 肥田 圭介, 藤原 久貴, 高橋 正統, 千葉 丈広, 西成 悠, 渡邊 陽太郎, 若林 剛: 腹腔鏡下幽門側胃切除 D2 リンパ節郭清術における膈上縁リンパ節郭清の工夫, 第83回日本胃癌学会, 2011年3月4日, 古牧温泉青森屋

〔図書〕 (計2件)

1) 西塚 哲: ライセートアレイ、バイオチップ実用化ハンドブック、167-174、金子周一・堀池靖浩編、エヌティーエス、東京、2011/05/10

2) 西塚 哲: その他の検出技術-発色法、バイオチップ実用化ハンドブック、167-174、金子周一・堀池靖浩編、エヌティーエス、東京、2011/05/10

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称: タンパク質サンプルの大規模収集法

発明者: 西塚 哲

権利者: 西塚 哲

種類: 特許

番号: 特願 2008-254746

出願年月日: 平成 20 年 9 月 30 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://surgery.iwate-med.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

肥田 圭介 (KOEDA KEISUKE)

岩手医科大学・医学部・

研究者番号: 10285596

(2) 研究分担者

西塚 哲 (NISHIZUKA SATOSHI)

岩手医科大学・医学部・講師

研究者番号: 50453311

(3) 連携研究者

上杉 憲幸 (NORIYUKI UESUGI)

岩手医科大学・医学部・講師

研究者番号: 10291618