

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月1日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591734

研究課題名（和文）大腸癌における癌幹細胞様遊離癌細胞検出による再発予測診断と臨床応用

研究課題名（英文）Clinical application of detection of isolated tumor cells with cancer stem-like cells as prognostic tool in colorectal cancer patient

研究代表者

飯沼 久恵（IINUMA HISAE）

帝京大学・医学部・講師

研究者番号：30147102

研究成果の概要（和文）：

大腸癌症例における血液中循環癌細胞と腹腔遊離癌細胞の臨床的意義を明らかにするため、CEA・CK19・CK20mRNA に癌幹細胞様マーカーCD133mRNA を加えた multiple genetic marker を用い、再発および予後予測因子としての有用性を検討した。その結果、末梢血および腫瘍還流血中 CEA, CK, CD133 mRNA 値は、Dukes' stage B および C における再発・予後予測因子として有用であることが判明した (JCO 2011, Oncol Rep 2012)。さらに腹腔洗浄液中 CEA, CK, CD133 mRNA 値も、腹膜再発予測および予後因子として有用であることが明らかとなった (Oncology 2010)。

研究成果の概要（英文）：

In this study, we aimed to clarify a clinical significance of circulating tumor cell (CTC) in peripheral blood (PB) and tumor drainage vein blood (TDVB), and isolated tumor cells (ITC) in peritoneal washings of colorectal cancer (CRC) patients. We selected the multiple genetic marker include the cancer associate marker (CEA), epithelial markers (cytokeratin: CK19, CK20), and cancer stem cell-like cell marker (CD133). In this study, overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) of Dukes' stage B and C patients who were positive for CEA, CK and/or CD133 in PB or TDVB were significantly worse than those of patients who were negative for these markers. It was demonstrated that multimarker was a significant prognostic factor for OS and DFS in patients with Dukes stage B and C cancer (JCO 2011, Oncol Rep 2012). Furthermore, we examined the prognostic value of ITC in peritoneal washings from CRC patients after curative resection using multiple molecular markers CEA/CK/CD133. In this study, OS and peritoneal recurrence-free survival rates in CEA, CK and/or CD133 mRNA-positive patients were significantly lower than those of marker gene-negative patients. It was demonstrated that CEA, CK and CD133 mRNAs in peritoneal washings were independent prognostic factors for OS and DFS (Oncology 2010).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
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：消化器外科学

キーワード：大腸癌・癌幹細胞・血中循環癌細胞・腹腔遊離癌細胞・予後予測・遺伝子診断

## 1. 研究開始当初の背景

大腸癌において、補助化学療法が必要な転移・再発高危険群を選択することは、個別化治療を推進するうえで重要である。さらに、このような高危険群の選択は、患者の副作用軽減のみならず、医療費削減にも繋がることから、そのための有用なマーカーが必要である。近年、担癌患者における微量遊離癌細胞が、このようなマーカーの候補として挙げられている。特に大腸癌は肝転移をはじめとする血行性転移の頻度が高いことから、血中循環癌細胞(Circulating tumor cell:CTC)と再発および予後との関連性が注目されている。しかしこれまで、治癒切除例を対象に、癌のステージ別に検討した報告はほとんどない。

また、分子標的薬の臨床応用は近年目覚ましいものがあるが、その一方で有効症例を選択するバイオマーカーの開発が待たれている。しかし、ベバシズマブに対する有用なマーカーはいまだ明らかでない。

さらに、大腸癌の腹膜再発率は肝転移に続いて高く、患者の予後を大きく左右することから、その早期予測診断は重要である。これまで大腸癌症例では腹腔中遊離癌細胞(Isolated tumor cell :ITC)の臨床的エビデンスは明らかでなく、癌のステージ分類に加えられていない。また細胞診陰性例にも腹膜再発が認められることから、より高感度な測定法が必要とされている。

このように、大腸癌における血中および腹腔洗浄液中の微量癌細胞の、予後予測因子としての有用性が注目されているが、その臨床的意義について未だ十分解明されていない。近年、癌幹細胞が CD133 陽性細胞に存在することが報告され、転移において重要であることが明らかになってきた(O' Brien CA et al. Nature 4:106, 2007)。しかし、これら癌幹細胞マーカーを加えた、癌の再発および予後因子としての有用性を検討した報告は、国内外を通じてこれまでに見られなかった。

## 2. 研究の目的

大腸癌治癒切除例を対象に、末梢血と腫瘍還流血中 CTC、および腹腔洗浄液中 ITC を、CEA, CK19, CK20, CD133 (CEA/CK/CD133) mRNA といった multiple 遺伝子マーカーを用いて測定し、再発予測因子および予後予測因子としての有用性を検討することを目的とした。さらに、進行大腸癌を対象に、分子標的薬(ベバシズマブ)と化学療法剤(modified FOLFOX 6 : m FOLFOX 6)の併用療法における、治療効果予測マーカーとしての、血中 CTC の有用性を検討した。

## 3. 研究の方法

### (1) 大腸癌末梢血 CTC の検討

大腸癌治癒切除症例 735 例 (Dukes' A 169 例, Dukes' B 319 例, Dukes' C 247 例) を対象とし retrospective な training set (420 例) と prospective な validation set (315 例) に分けた。サンプルとして術前末梢血 10ml を採血し、PAXgene Blood RNA tube で保存した。また、大腸癌 197 例 (Dukes' B 111 例, Dukes' C 86 例) から、腫瘍還流血約 10ml を採血し、PAXgene Blood RNA tube で保存した。Total RNA は PAXgene Blood RNA Kit を用いて抽出した。標的遺伝子は、CEA, CK19, CK20, CD133 を用い、real time RT-PCR 法で測定した。内部標準遺伝子は GAPDH を用いた cut off 値は、それぞれ training set ROC 曲線により設定した。

### (2) 分子標的薬の治療効果予測

ベバシズマブと mFOLFOX6 を併用した進行大腸癌 46 例を対象とした。薬剤投与方法および投与量として、ベバシズマブは 5mg/kg(day1) を 2 週間隔で継続投与した。mFOLFOX6 は、オキザリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup> day1 および 5-FU/LV (LV 200mg/m<sup>2</sup> day1, 5-FU 400mg/m<sup>2</sup> day1, 5-FU 2400mg/m<sup>2</sup> day1, 2) を 1 サイクルとした。平均投与サイクル数は 10 サイクルであった。ベバシズマブ投与前に末梢血を採血し、血中 CTC を (1) に記載した方法で測定した。

### (3) 大腸癌腹腔洗浄液 ITC の検討

大腸癌治癒切除症例 170 例 (Dukes' A 36 例, Dukes' B 60 例, Dukes' C 74 例) を対象とした。腹腔を PBS 100 ml で洗浄し、1/2 を遺伝子測定に、1/2 を病理細胞診に用いた。ITC の測定は、CEA, CK20, CD133 を標的遺伝子とし、real time RT-PCR 法を用いて測定した。内部標準遺伝子は GAPDH を用いた。cut off 値は、それぞれ ROC 曲線により設定した。

### (4) 統計解析

上記の研究において、各マーカーと予後との関連性は Kaplan Meier 生存曲線および Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析で検討した。有意差検定は、JMP 解析ソフトを用い、p<0.05 を有意差有りとして判定した。

## 4. 研究成果

### (1) 大腸癌末梢血 CTC の検討

全症例 735 例の平均年齢は 67 歳、性別は男性 399 人、女性 336 人であった。training set (420 例) と validation set (315 例) で臨床病理因子(腫瘍径、深達度、リンパ管侵襲、静脈侵襲、リンパ節転移、組織型、stage) を比較したところ、いずれの因子も両者で有意な差を認めなかった。training set を対象に検討したところ、末梢血中 CEA/CK/CD133 陽性群は、陰性群に比較して、全生存率 (OS) および無再発生存率 (DFS) が有意に低下した。

次に stage 別に検討したところ、Dukes' B および Dukes' C 症例において、血中 CEA/CK/CD133 陽性群は、陰性群に比較して、生存率が有意に低下した。さらに多変量解析の結果から、末梢血中 CEA/CK/CD133 値は、独立した再発予測因子および予後因子であることが明らかとなった。一方、Dukes' A では、いずれも有意な差を認めなかった。

次に validation set で同様な検討を行った。その結果、Dukes' B および Dukes' C 症例の末梢血中 CEA/CK/CD133 陽性群は、陰性群に比較して、生存率が有意に低下し、多変量解析の結果からも独立した再発予測因子および予後因子であることが明らかとなった。さらに、大腸癌 197 例の腫瘍還流血中の CEA/CK/CD133 mRNA 発現と再発・予後との関連性を検討した。その結果、Dukes' B および Dukes' C 症例の腫瘍還流血中陽性群は、陰性群に比較して、OS および DFS が有意に低下した。以上の結果から、大腸癌 Dukes' B および Dukes' C 症例において、末梢血および腫瘍還流血中 CEA/CK/CD133 は、独立した再発予測因子および予後予測因子であることが明らかとなった。

#### (2) 分子標的薬の治療効果予測

対象症例の平均年齢は 63 歳 (49-77 歳)、性別は男性 33 人、女性 13 人であった。全例にベバシズマブと mFOLFOX 6 を併用投与した。RECIST による治療効果は CR 1 例、PR 10 例、SD 17 例、PD 18 例であった。治療前の血中 CTC と治療効果との関連性を検討した。その結果、治療効果の見られた CR および PR 群 (CR/PR) と SD 群の CEA/CK/CD133 値は、PD 群より有意に低値を示した。次に血中 CEA/CK/CD133 高値群と低値群で、無増悪生存率 (PFS) と全生存率 (OS) を比較検討した。その結果、血中 CEA/CK/CD133 高値群は、低値群に比較して、PFS および OS は有意に予後不良であった。これまで、ベバシズマブ投与症例の治療効果および予後予測マーカーとしてさまざまなバイオマーカーが検討されてきたが、いまだ十分な臨床的なエビデンスを有するにはいたっていない。今回のように血中 CTC と治療効果および予後との関連性を明らかにした報告はこれまでにほとんどない。

#### (3) 大腸癌腹腔洗浄液 ITC の検討

対象症例の性別は男性 103 人、女性 67 人であった。全員治療切除例である。遺伝子マーカーによる PCR 陽性率は、CEA 24.7%、CK20 18.8%、CD133 8.2%、すべて陽性 3.5%、いずれか陽性 32.4%であった。各遺伝子の組み合わせにより腹膜再発に対する検出感度と特異度を検討したところ、いずれかのマーカーが陽性を示した場合の感度が 85.7%と最も高く、特異度も 73.6%と満足いく値を示した。そのため、CEA、CK20、CD133 のいずれか陽性

を示した症例 (CEA/CK/CD133) を PCR 陽性例と判定した。臨床病理学的因子との検討において、腹腔洗浄液中 CEA/CK/CD133 陽性率は、リンパ節転移および stage と有意な関連性を認めた。Kaplan-Meier による生存期間の解析から、CEA/CK/CD133 陽性例の全生存率 (OS) および無腹膜再発生存率 (DFS) は、陰性例に比べて有意に低下した。多変量解析から、腹腔洗浄液中 CEA/CK/CD133 は独立した腹膜再発因子および予後因子であることが判明した。このように、従来から報告されている癌関連遺伝子マーカー (CEA) や上皮系細胞のマーカー (CK20) に、新たに大腸癌幹様細胞のマーカー (CD133) を加えることにより、腹腔遊離癌細胞検出の特異性を保ちつつ、検出感度を上げる事が可能であった。大腸癌における癌幹様細胞を含めた multiple なマーカーを用いた腹腔遊離癌細胞の遺伝子診断は、腹膜再発早期予測診断法として有用であることが明らかとなった。また、このような腹腔洗浄液の CEA/CK/CD133 陽性症例においては、抗癌剤の腹腔内局所投与あるいは全身投与による早期の補助化学療法必要性が示唆された。

#### (4) 結語

大腸癌の末梢血と腫瘍還流血中 CTC および腹腔洗浄液中 ITC を、CEA/CK/CD133 multiple 遺伝子マーカーで検出したところ、いずれも再発および予後予測マーカーとして有用であることが明らかとなった。また、ベバシズマブを投与した進行大腸癌患者において、CEA/CK/CD133 は治療効果および予後予測因子として有用である可能性が示唆された。

#### 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 26 件)

1. Accurate and rapid novel genetic diagnosis for detection of sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. Inuma H et al. Bruj J Cancer 2012 (in press) (査読有:以下有と表示)
2. Chromosomal Instability (CIN) Phenotype, CIN High or CIN Low, Predicts Survival for Colorectal Cancer. Watanabe T, Inuma H et al. J Clin Oncol 20, 2012 (in press) (有)
3. Increased Risk for CRC in Diabetic Patients with the Nonrisk Allele of SNPs at 8q24. Ishimaru S, Inuma H et al. Ann Surg Oncol 21, 2012 (有)
4. Clinicopathological and prognostic significance of microRNA-107 and its relationship to DICER1 mRNA expression in gastric cancer. Inoue T, Inuma H et al. Oncol Rep 27:1759-1764, 2012 (有)
5. Prognostic significance of CTCs and CSCs of tumor drainage vein blood in Dukes' stage B and C colorectal cancer patients. Shimada

- R, Inuma H et al. *Oncol Rep* 27:947-953, 2012 (有)
6. Prognostic significance of PDCD4 expression and association with microRNA-21 in each Dukes' stage of colorectal cancer patients. Hotiuchi R, Inuma H et al. *Oncol Rep* 27:1384-1392, 2012 (有)
  7. Radiation-Induced Apoptosis of Peripheral Blood Lymphocytes is Correlated with Histological Regression of Rectal Cancer in Response to preoperative chemoradiotherapy. Ishihara S, Inuma H, Watanabe T et al. *Ann Surg Oncol* 19:1192-1198, 2012 (有)
  8. Significance of microsatellite instability (MSI) for colorectal cancer following adjuvant therapy with doxifluridine. Watanabe T, Hayama T, Inuma H et al. *Med Oncol*, 29:133, 2012 (有)
  9. 微量癌細胞研究の展開。飯沼久恵・渡邊聡明。日本外科学会雑誌 113(2):177-184, 2012年(無)
  10. 大腸癌の血中微量癌細胞検出の意義。飯沼久恵・渡邊聡明。大腸癌 *Frontier* 5(1):26-31, 2012年(無)
  11. Inuma H, Watanabe T, et al : Clinical Significance of Circulating Tumor Cells Including Cancer Stem-like Cells in Peripheral Blood for Recurrence and Prognosis in Colorectal Cancer Patients with Dukes stage B and C. *J Clin Oncol*.29; 1547-1555, 2011 (有)
  12. Hayama T, Watanabe T, Inuma H. Is CD133 mRNA expression a prognostic factor in colorectal cancer?. *J Surg Oncol*.10.1002, 2011 (有)
  13. Horikawa M, Inuma H, et al. Clinical significance of intraperitoneal CD44 mRNA levels of magnetically separated CD45-negative EpCAM-positive cells for peritoneal recurrence and prognosis in gastric cancer patients with stage II and III. *Oncol Rep*.25.1413-1420, 2011 (有)
  14. Shibuya H, Inuma H, Watanabe T, et al. Clinicopathological and prognostic value of microRNA-21 and microRNA-155 in colorectal cancer. *Oncology*. 79.313-320, 2011 (有)
  15. Watanabe T, Inuma H, et al. Usefulness of the Mononucleotide Marker "BAT-26" for Identification of Microsatellite Instability in Colorectal Cancers. *Asian Pac J Cancer Prev*. 12.335, 2011 (有)
  16. Yamada H, Inuma H, Watanabe T et al. A case of fulminant amebic colitis with multiple large intestinal perforations. *Int Surg* 95.36-369, 2010 (有)
  17. Watanabe T, Inuma H, et al Significance of microsatellite instability (MSI) for colorectal cancer following adjuvant therapy with doxifluridine. *Med Oncol*.15 2011.
  18. Watanabe T, Inuma H, et al. RUNX3 copy number predicts the development of UC-associated colorectal cancer. *Int J Oncol*. 38.201-207, 2011 (有)
  19. Fukagawa T, Inuma H, et al. The prognostic significance of isolated tumor cells in the lymph nodes of gastric cancer patients. *Gastric Cancer* 13.191-196, 2010 (有)
  20. Tahara K, Mimori K, Inuma H, et al. Serum matrix-metalloproteinase-1 is a bona fide prognostic marker for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 17.3362-3369, 2010 (有)
  21. Watanabe T, Inuma H, et al. Prognostic significance of 18q loss of heterozygosity in microsatellite-stable colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 28. 119-120, 2010 (有)
  22. Nakamura K, Inuma H, Watanabe T, et al Predictive value of cancer stem-like cells and cancer associated genetic markers for peritoneal recurrence of colorectal. *Oncology*.78. 309-315, 2010 (有)
  23. Aoyagi Y, Inuma H, Watanabe T, et al Association of plasma VEGF-A, soluble VEGFR-1 and VEGFR-2 levels and clinical response and survival in advanced colorectal cancer patients receiving bevacizumab with modified FOLFOX6. *Oncol Letter* 1,253-259, 2010 (有)
  24. 飯沼久恵・他。食道癌における放射線化学療法併用免疫療法の意義。 *Biotherapy* 24. 381-387, 2010年(無)
  25. Efficient CTL productivity of modified fusion cells by increase of HSP 70. Koide H, Inuma H et al. *Oncol Rep* 21:737-746, 2009 (有)
  26. Clinical significance of disseminated tumor cells and circulating tumor cells. Inuma H, Watanabe T. *Frontiers in Colorectal cancer* 2:81-86, 2009 (無)
- [学会発表] (計 53 件)
1. 飯沼久恵, 他。切除不能食道癌に対する化学放射線療法と新規ペプチドワクチン併用療法の意義。第7回日本消化管学会総会 2011年2月19日 京都
  2. 飯沼久恵, 他。切除不能食道癌に対する化学放射線療法とペプチドワクチン療法の併用による新たな集学的治療法。第111回日本外科学会 2011年(紙上)
  3. 堀川昌宏, 飯沼久恵, 他。遺伝性球状赤血球症にて脾摘後、17年目に副脾腫大を認めた1例。第24回日本小児脾臓研究会 2011年5月14日 甲府
  4. 飯沼久恵, 他。切除不能食道癌に対する化学放射線療法と新規ペプチドワクチン併用療法の意義。第32回日本癌免疫外科研究会 2011年5月19日 和歌山
  5. 渋谷肇, 飯沼久恵, 他。大腸癌組織におけるmicroRNA-155の発現とその臨床的意義。第32回日本癌免疫外科研究会 2011年5月19日 和歌山
  6. 堀川昌宏, 飯沼久恵。胃癌 stage II、III 症例の腹膜再発予測に対する腹腔内 CD44mRNA

- 測定の意義. 第 32 回日本癌免疫外科研究会 2011 年 5 月 20 日 和歌山
7. 井上泰介、飯沼久恵, 他. Paclitaxel 腹腔内投与による胃癌腹膜播種の治療効果. 第 32 回日本癌免疫外科研究会 2011 年 5 月 20 日 和歌山
  8. 田村純子、飯沼久恵, 他. TRCR 法による乳癌センチネルリンパ節転移術中迅速診断の臨床応用. 第 32 回日本癌免疫外科研究会 2011 年 5 月 20 日 和歌山
  9. 飯沼久恵, 他. 大腸癌 Dukes stage B・C 症例における癌幹様細胞を含めた血中 CTC の意義. 第 70 回日本癌学会総会 2011 年 10 月 3 日 名古屋
  10. 飯沼久恵, 他. 大腸癌における miR-115 と miR-21 の発現と病理学的因子および予後の関連性. 第 49 回日本癌治療学会総会 2011 年 10 月 29 日 名古屋
  11. 田村純子、飯沼久恵, 他. TRC 法による乳癌センチネルリンパ節転移術中迅速診断の有用性. 第 49 回日本癌治療学会総会 2011 年 10 月 27 日 名古屋
  12. 飯沼久恵、渡邊聡明, 他. 消化器癌に対する分子生物学の臨床応用. 第 66 回日本消化器外科学会総会 2011 年 7 月 13 日 名古屋
  13. 飯沼久恵, 他. 癌幹細胞微小環境に対する免疫療法の可能性. 第 24 回日本バイオセラピー学会 2011 年 12 月 1 日 和歌山
  14. 堀内敦、飯沼久恵, 他. 大腸癌における新規癌抑制遺伝子 PDCD4 発現の臨床的意義および microRNA-21 との関連性. 第 24 回日本バイオセラピー学会 2011 年 2 月 1 日 和歌山
  15. 井上泰介、飯沼久恵, 他. 胃癌組織における microRNA-107 の発現と予後および DICER1 との関連性. 第 24 回日本バイオセラピー学会 2011 年 12 月 1 日 和歌山
  16. 島田竜、飯沼久恵, 他. 大腸癌 Dukes stage B 症例における腫瘍環流血中 CTC/CTSC を指標とした再発高危険群の選択. 第 24 回日本バイオセラピー学会 2011 年 12 月 2 日 和歌山
  17. 飯沼久恵, 他. 切除不能食道癌に対する化学放射線療法と新規ペプチドワクチン併用療法の意義. 第 7 回日本消化管学会総会. 2011 年 2 月 19 日 京都市
  18. 渋谷肇、飯沼久恵、渡邊聡明、他. 大腸癌における miR-155 および miR-21 の発現と病理学的因子および予後の関連性. 第 23 回日本バイオセラピー学会. 2010 年 12 月 9 日 大阪市
  19. 田村純子、飯沼久恵、渡邊聡明、他. TRC 法を用いた大腸癌腹腔洗浄液中遊離癌細胞迅速遺伝子診断の臨床的意義. 第 23 回日本バイオセラピー学会. 2010 年 12 月 9 日 大阪市
  20. 堀川昌宏、飯沼久恵、他. 胃癌における癌幹様細胞の遺伝子マーカーを指標とした腹膜再発早期遺伝子診断. 第 23 回日本バイオセラピー学会. 2010 年 12 月 9 日 京都市
  21. 飯沼久恵、他. 食道癌における化学放射線療法と新規ペプチドワクチン併用療法. 第 23 回日本バイオセラピー学会. 2010 年 12 月 9 日 京都市
  22. 堀川昌宏、飯沼久恵、他. 胃癌における cancer stem-like cell の同定と腹膜播種早期診断への応用. 第 48 回日本癌治療学会. 2010 年 10 月 30 日. 京都
  23. 飯沼久恵、他. 食道癌における化学放射線療法と新規ペプチドワクチン併用療法. 第 48 回日本癌治療学会. 2010 年 10 月 28 日 京都
  24. Tamura J, Iinuma H et al. Predictive value of cancer stem-like cells for peritoneal recurrence of colorectal cancer patient. 第 69 回日本癌学会総会. 2010 年 9 月 24 日. 大阪
  25. Mimori K, Iinuma H et al. Identification of the metastatic markers by microarray analysis in Dukes B CRC surpassed clinicopathological diagnosis. 第 69 回日本癌学会総会. 2010 年 9 月 24 日 大阪
  26. Aoyagi Y, Iinuma H, Watanabe T, et al. Prognostic value of plasma VEGF-A, VEGFR1 and VEGFR2 in colorectal cancer patients receiving bevacizumab with FOLFOX6. 第 69 回日本癌学会総会. 2010 年 9 月 22 日 大阪
  27. Iinuma H, Watanabe T, et al. Clinical Significance of CTC including cancer stem-like cells in peritoneal blood of colorectal cancer patients. 第 69 回日本癌学会総会. 2010 年 9 月 24 日 大阪
  28. Tamura J, Iinuma H, Watanabe T, et al. Association of plasma VEGF-A, soluble VEGFR1 and VEGFR2 levels and clinical response and survival in advanced colorectal cancer patients receiving bevacizumab with modified FOLFOX6. 9<sup>th</sup> Asian Clinical Oncology Society. 2010 年 8 月 25 日 Gifu
  29. Iinuma H, Watanabe T, et al. Predictive value of cancer stem-like cells and cancer associated genetic markers for peritoneal recurrence of colorectal cancer patients with curative surgery. 9<sup>th</sup> Asian Clinical Oncology Society. 2010 年 8 月 27 日 Gifu
  30. 飯沼久恵、他. 切除不能進行・再発食道癌症例に対する化学放射線とペプチドワクチン併用療法の第 I 相臨床試験. 第 65 回日本消化器外科学会総会 2010 年 7 月 14 日 山口
  31. 青柳賀子、飯沼久恵、渡邊聡明, 他. ベバシツマブと mFOLFOX6 を投与した進行大腸癌における血漿 VEGF-A・sVEGFR-1・sVEGFR-2 値と治療効果および予後の関連性. 第 31 回癌免疫外科研究会 2010 年 5 月 21 日 大阪
  32. 田村純子、飯沼久恵, 他. 乳癌センチネルリンパ節転移術中迅速診断における TRCR 法と病理比較検討. 第 31 回癌免疫外科研究会. 2010 年 5 月 21 日 大阪
  33. 堀川昌宏、飯沼久恵, 他. 胃癌腹膜播種症例に対する Paclitaxel 腹腔内投与の効果とその作用機序. 第 31 回癌免疫外科研究会 2010 年 5 月 21 日 大阪
  34. 飯沼久恵、他. 切除不能進行・再発食道癌症例における放射線化学療法と新規ペプチドワクチン併用療法による長期 CR の維持. 第 31 回癌免疫外科研究会 2010 年 5 月 21 日 大阪

35. 飯沼久恵・渡邊聡明。癌個別化治療に向けて癌幹細胞を指標とした転移・再発の早期予測診断と臨床応用。第110回日本外科学会総会。2010年4月10日名古屋
36. 飯沼久恵・他。脾臓と免疫。第22回日本小児脾臓研究会 2009年2月14日東京
37. 飯沼久恵・他。大腸癌 cancer stem-like cell の特徴と microRNA の関与。第109回日本外科学会総会 2009年4月2日福岡
38. 飯沼久恵。「乳腺・他」座長。第30回癌免疫外科研究会 2009年5月21日久留米
39. 飯沼久恵・他。切除不能進行・再発食道癌症例における放射線化学療法と新規ペプチドワクチン併用療法の臨床試験。第30回癌免疫外科研究会 2009年5月21-22日久留米
40. 堀川昌宏・飯沼久恵・他。胃癌腹膜播種症例に対する Paclitaxel 腹腔内投与の臨床的意義。第30回癌免疫外科研究会 2009年5月21-22日久留米
41. 田村純子・飯沼久恵・他。胃癌および大腸癌における TRC 法による腹腔遊離癌細胞の迅速遺伝子診断の意義。第30回癌免疫外科研究会 2009年5月21-22日久留米
42. 小出泰平・飯沼久恵・他。ヒト改良型融合細胞ワクチンの有用性についての検討。第30回癌免疫外科研究会第30回癌免疫外科研究会 2009年5月21-22日久留米
43. 飯沼久恵・他。癌幹細胞を指標とした腹膜再発の早期診断と治療戦略。第64回日本消化器外科学会総会 2009年7月16日大阪
44. 飯沼久恵。融合細胞ワクチン療法の開発と臨床試験。技術情報協会セミナー2009年9月28日東京
45. 飯沼久恵・他。癌幹細胞を指標とした大腸癌腹腔洗浄液中遊離癌細胞検出の臨床的意義。第68回日本癌学会総会 2009年10月1-3日横浜
46. 田村純子・飯沼久恵。TRC 法による乳癌センチネルリンパ節転移術中迅速診断の有用性。第68回日本癌学会総会 2009年10月1-3日横浜
47. 飯沼久恵・他。大腸癌における腹腔遊離癌細胞の臨床的意義。第47回日本癌治療学会 2009年10月2-24日 横浜
48. 飯沼久恵。「分子標的療法」座長。第22回日本バ「イセリ」学会 2009年11月26日大阪
49. 飯沼久恵・他。放射線化学療法併用免疫療法の意義と科学的根拠。第22回日本バ「イセリ」学会 2009年11月26日大阪
50. 堀川昌宏・飯沼久恵・他。胃癌腹膜播種症例に対する Paclitaxel 腹腔内投与の臨床的意義。第22回日本バ「イセリ」学会 2009年11月26日大阪
51. 田村純子・飯沼久恵・他。乳癌センチネルリンパ節転移術中迅速診断における TRC CK19・CEAmRNA 測定の有用性。第22回日本バ「イセリ」学会 2009年11月26日大阪
52. 中村圭介・飯沼久恵・他。大腸癌治癒切除における腹膜再発の早期遺伝子診断と治療戦略。第

- 22回日本バ「イセリ」学会 2009年11月26日大阪
53. 飯沼久恵・他。Predictive value of cancer stem cells and cancer associated genetic markers for peritoneal recurrence of colorectal cancer patient. 第32回日本分子生物学会 2009年12月9-12日横浜

〔図書〕(計4件)

1. 飯沼久恵・松田圭二・渡邊聡明. 飯田橋パピリス(東京)。分子細胞治療フロンティア-がん細胞と樹状細胞の融合細胞ワクチン療法の展開. 2010年 p112-122.
2. 飯沼久恵・田村純子・沖永功太. へるす出版(東京)脾臓基礎と臨床. 感染免疫と腫瘍免疫 2009年 p34-42
3. 飯沼久恵・田村純子・沖永功太. へるす出版(東京)脾臓基礎と臨床. 悪性腫瘍と脾臓 2009年 p205-211
4. 沖永功太・飯沼久恵. へるす出版(東京)脾臓基礎と臨床. 脾臓の機能検査 2009年 p52-56

〔産業財産権〕

○出願状況(計 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 出願年月日：  
 国内外の別：

○取得状況(計◇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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

飯沼久恵 (IINUMA HISAE)  
 帝京大学・医学部・講師  
 研究者番号：30147102

(2) 研究分担者

渡邊 聡明 (WATANABE TOSHIAKI)  
 帝京大学・医学部・教授  
 研究者番号：80210920

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：