

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591919

研究課題名(和文)胃癌腹膜播種に対するシスプラチン担持ヒアルロン酸ゲルによる腹腔内化学療法の開発

研究課題名(英文)Development of cisplatin binding hyaluronic acid gel as a novel intraperitoneal chemotherapeutic agent for peritoneal dissemination of gastric cancer

研究代表者

山口 博紀(YAMAGUCHI, Hironori)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20376445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：シスプラチンをヒアルロン酸ハイドロゲルに内包することで腹腔内滞留性を増加させ、腹腔内投与に適した新たな生体材料を作成することを目標とした。二種のヒアルロン酸ポリマーを混合させることによりシスプラチンは分解するゲルより5日間以上かけて放出されることが示された。ヒト胃癌細胞を用いたマウス腹膜播種モデルにて、シスプラチン1mg/kgを担持させたヒアルロン酸ハイドロゲル投与群において、腹膜播種結節の合計重量の減少が認められたが、同濃度のシスプラチン単体投与では有意な抗腫瘍効果は認められなかった。ヒアルロン酸ハイドロゲルは水溶性抗癌剤の腹腔内投与に適した新たなドラッグデリバリーシステムとして有用である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to produce novel biological material which is suitable for intraperitoneal (i.p.) chemotherapy. Water-soluble cisplatin was incorporated in in-situ cross-linkage hyaluronic acid (HA) gel to prolong the intraperitoneal retention of cisplatin. We could show that cisplatin was released from HA gel continuously for more than 5 days. In vivo assay using mouse peritoneal dissemination model, HA gel with 1 mg/kg cisplatin decreased the total weight of peritoneal disseminated nodules, but the i.p. administration of the same amount of cisplatin did not show anti-tumor effect. In situ cross linkage HA gel is useful for i.p. administration of hydrophilic anti-cancer drugs as a novel drug delivery system.

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：胃癌腹膜播種 ドラッグデリバリーシステム 腹腔内化学療法 シスプラチン ヒアルロン酸

## 1. 研究開始当初の背景

腹膜播種は胃癌手術治療後の患者予後を規定する最大の要因である。近年の分子生物学的研究の発展は癌治療の分野において目覚ましい進展もたらしたが、腹膜播種に対する治療法に関しては、大きな進歩がみられていない。胃癌腹膜播種に対する効果的な治療は、胃癌治療に携わる臨床医にとって克服すべき最大の課題である。現在、胃癌腹膜播種に対しては化学療法・外科手術療法・免疫療法・温熱療法等が行われているが、それらの治療成績は良くても半年程度の生存期間 (Jpn J Clin Oncol. 2004 ;34(6):316-22) であり、いまだ不十分であるといわざるを得ない。

腹膜播種病変が各種抗癌剤に対して治療抵抗性である原因の一つに、腹腔内に散在する腹膜播種結節の深部へ薬剤が経静脈的な投与では十分に到達しないことが挙げられる。

パクリタキセル (タキソール®) は水にほとんど溶解しない脂溶性の抗癌剤であり、界面活性剤に溶解し製剤化されている。分子量が大きく腹腔内投与時に長時間腹腔内に留まり、血液中に移行しにくいという特徴があり、また繰り返し投与しても薬剤性腹膜炎による癒着は認められず、腹腔内投与に適した薬剤である。欧米では、タキソールの腹腔内投与は進行卵巣癌に対する標準的治療と認識されている (N Engl J Med. 2006

5;354(1):34-43.)。我々は、2005年より、胃癌腹膜播種症例に対し、図1に示すように、腹腔内に直接タキソールを投与する臨床試験を行い、中央生存期間が2年と従来の治療と比べ飛躍的な治療成績の向上を得た (Ann Oncol. 2010 ;21(1) :67-70.)。基礎研究においてはマウスを用いた基礎的実験にて、蛍光標識したパクリタキセルを腹腔内投与したところ、図2に示すように播種結節表面から内部深くまで浸透するのを確認した (Cancer Sci. 2009;100(10):1979-85)。これは静脈投与されたタキソールが腫瘍内部の血管周囲にわずかにしか集積しないと対照的である。

一方、シスプラチン (CDDP) や 5FU は胃癌に対して効果の認められた抗癌剤であるが、水溶性薬剤であり、腹腔内に投与しても腹膜下に豊富に存在する毛細血管から直ちに吸収されてしまい、播種病変に到達する前に腹腔内からクリアランスされ、ゆえに動物実験においても腹膜播種に対する十分な効果は確認されていない。

## 2. 研究の目的

連携研究者 (伊藤准教授ら) は、ヒアルロン酸を用いた 2液混合型 in situ 架橋ハイドロゲル (ヒアルロン酸ゲル) の開発と腹膜癒着防止材料への応用に成功した (Biomaterials. 2006 ;27(27))。この材料はヒドロジド基とアルデヒド基で修飾した 2種の多糖類 (A液・B液) がダブルシリンジで混合しながら腹腔内に注入され、2液それぞれの架橋部位がクロスリンクすることにより腹腔内でゲル化する。ゲル化されたヒアルロン酸が腹腔内で加水分解されるまで数日以上要するので、親水性のヒアルロン酸に水溶性薬剤を担持させておくことにより、薬剤を腹腔内に長期間にわたり徐放させることが可能となる。

そこで、シスプラチンをこのヒアルロン酸ゲルに担持させることにより、タキソールの持つ腹腔内投与における長所をシスプラチンに付加させ、水溶性抗癌剤でありながら腹腔内に長期間滞留し、腹膜播種病変に効果的に作用するドラッグデリバリーシステムを構築することを研究の目標とした。

## 3. 研究の方法

### 【概要】

2液混合型ヒアルロン酸 in situ 架橋ハイドロゲルの腹腔内における経時的・空間的挙動変化について検討し、シスプラチン担持ヒアルロン酸ゲル腹腔内投与後の腹水中、血液中シスプラチン濃度の経時的測定を行う。ヒアルロン酸ゲルより腹腔内にシスプラチンを長期間徐放させることによる腹膜播種治療効果を明らかにし、腹膜播種治療のために理想的な水溶性抗癌剤徐放担体としてのヒアルロン酸 in situ 架橋ハイドロゲルの特性を実証する。

### 2液混合型ヒアルロン酸 in situ 架橋ハイドロゲルの腹腔内における経時的・空間的挙動変化の測定

ラットを用い、腹腔内に注入したヒアルロン酸ハイドロゲルの腹腔内分布を観察する。また、経時的に腹腔内に残留するハイドロゲルの量を計測した。

ヒドロジド化ヒアルロン酸 (A液) とアルデヒド化ヒアルロン酸 (B液) それぞれのポリマー濃度を下げると、架橋時間が延長し、粘度が低下し、分解速度も低下する (Biomaterials.

2006 ;27(27))。つまり A液と B液のポリマー濃度を変化させることにより、腹腔内にてゲル化されるまでの時間、空間的拡がり、ゲルの分解速度を調整することができる。

抗癌剤が徐放される際に最適なスピード (ゲル化に数分間、分解に 1週間程度) を目標として、A液、B液中のそれぞれのポリマー濃度を決定した。

### シスプラチン担持ヒアルロン酸ハイドロゲル腹腔内投与後の腹水中、血液中シスプラチン濃度の経時的変化の測定

シスプラチンを担持させたヒアルロン酸ハイドロゲルを腹腔内投与し、腹水中、血中のシスプラチン濃度を経時的に測定し、薬物動態を把握する。また、腹腔内に残存するゲル中のシスプラチン濃度を測定し、ヒアルロン酸ゲルのシスプラチン徐放速度を測定した。

経時的な採血はラットやマウスでは困難であり、ウサギの耳静脈から採血を行うこととした。したがって血中シスプラチン濃度の測定にはウサギを用いる。しかし、腹水を経時的にウサギより採取することは困難なことが予想される。そこで、腹水中のシスプラチン濃度測定にはマウスを用い、経時的に犠牲死させて腹水を採取した。同量のシスプラチンを静脈投与したときもそれぞれ同じ条件で腹水中・血中シスプラチン濃度を測定し、腹腔内投与時と静脈投与時の薬物動態を比較検討した。

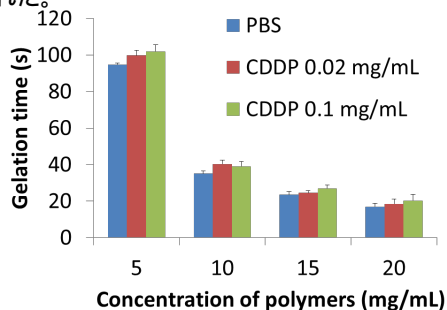
## ヒアルロン酸ゲルよりシスプラチンを腹腔内に長期間徐放させることによる腹膜播種治療効果の検討

ヌードマウス胃癌腹膜播種モデルにおいて、胃癌細胞を腹腔内に接種後、7日目、14日目、21日目にシスプラチンを担持させたヒアルロン酸 in situ 架橋ハイドロゲルを腹腔内に投与し、28日目に犠牲死させ、生じた腹膜播種結節の数と重量を測定し、腹膜播種に対する抑制効果を検討する。また、28日目に犠牲死させずに癌死するまで観察する各群を設け、シスプラチン担持ヒアルロン酸ゲルの生存期間に与える影響について検討する。同量のシスプラチン単剤を腹腔内投与した場合、静脈投与した場合と比較検討した。

### 4. 研究成果

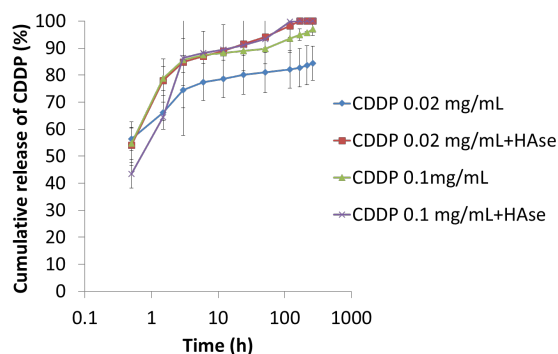
我々がヒト胃癌細胞株から樹立した腹膜播種を高頻度を起こす細胞株 MKN45P を用いて、*in vitro* の基礎的研究を行った。ヒアルロン酸ゲルポリマー単体では、1mg/ml の濃度にて培養液に添加させても細胞毒性は認められなかった。この濃度のポリマーにシスプラチンを担持させ、培養液に添加させたところシスプラチン濃度 0.001mg/ml にて細胞増殖抑制効果がみられた。

続いてヒアルロン酸ゲルポリマーの swelling kinetics の解析を行った。ヒアルロン酸分解酵素の存在しない状況では、4日間以上、分解されなかったが、ヒアルロン酸分解酵素の存在下では速やかに分解された。ポリマー濃度 10mg/ml のほうが 20mg/ml に比較し速やかに分解された。まずヒドラジドヒアルロン酸 (A 液) とアルデヒド化ヒアルロン酸 (B 液) のポリマー濃度を変化させ、腹腔内投与に最適なそれぞれの濃度を決定した。具体的にはゲル化時間を決定する因子を定量的に調べ、ゲル化時間の最適化をおこなった。300 rpm で回転している 9 mm 攪拌子の中心部に 200  $\mu$ L の HA-CHO をマイクロピペッターを用いて加え、その後同じポリマー濃度、シスプラチン (CDDP) 濃度の HA-ADH を 200  $\mu$ L 滴下し、ゲル化がおきるまでの時間を観測した。ポリマー濃度 0.5%、1.0%、1.5%、2.0% のゲル化時間はそれぞれ 100 秒、40 秒、24 秒、18 秒であった。これは高濃度の場合の方が架橋点の数が多く、加えてポリマー濃度が高いために相対的な架橋密度が低くても、ゲル化しやすいためである。2.0~1.0 % では濃度を薄くしてもゲル化時間は急激に変化はしなかった。これは HA-ADH と HA-CHO の混合が律速になっており、ゲル架橋反応は瞬時に起こっているからだと考えられた。



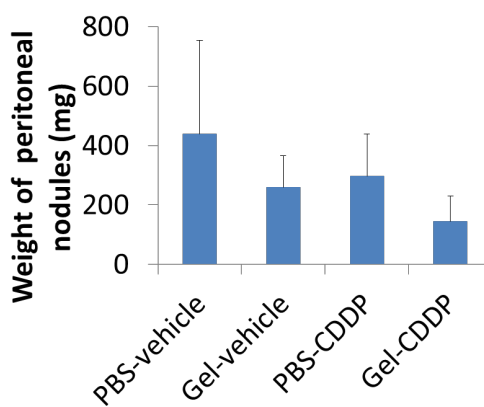
ゲルの粘度は濃度を下げると徐々に低下して行き、0.5%では形を保たないほど粘度が低かった。以上の結果からゲル化時間が最も速いポリマー濃度 2% と決定した。

続いて CDDP 担持ヒアルロン酸ハイドロゲルをマウスの腹腔内に投与し、28日後に残留ゲルを摘出、ヒアルロン酸分解酵素を加えゲルを完全に分解し、原子吸光法によりシスプラチン濃度を測定した。CDDP 0.1 mg/mL 投与群では 3.9  $\mu$ g、CDDP 0.02 mg/mL 投与群では 0.7  $\mu$ g であった。1回の注入で 100  $\mu$ g の CDDP が担持されているので 3.86%が残っている結果となった。これは以前に行った *in vitro* の結果とほぼ一致し CDDP が HA-ADH と配位子形成をしたことと矛盾しない。



ヒドラジドヒアルロン酸とアルデヒド化ヒアルロン酸のポリマー濃度は 2% が最も速やかにゲル化すること、またこれにシスプラチンを加え腹腔内に残留したゲル中のシスプラチンを測定したところ、3.86% が担持されていることが判明した。これら結果は、我々が当初予想していたとおり、ハイドロゲル中にシスプラチンを担持させ、腹腔内に投与することにより、単独では短時間で腹膜中皮から吸収されてしまう水溶性抗癌剤であるシスプラチンが長時間腹腔内に停留していることが証明された。

ヒト胃癌を用いたマウス腹膜播種モデルにおいて、シスプラチン 1mg/kg を担持させたヒアルロン酸ハイドロゲル投与群において、腹膜播種結節の合計重量の減少が認められたが、同濃度のシスプラチン単体投与では有意な抗腫瘍効果は認められなかった。



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 28 件)

(英文論文 17 件)

- [1] Emoto S Ishigami H Hidemura A Yamaguchi H Yamashita H Kitayama J Watanabe T Complications and management of an implanted intraperitoneal access port system for intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis, Japanese journal of clinical oncology, 42 (2012) 1013-1019.
- [2] Emoto S Sunami E Yamaguchi H Ishihara S Kitayama J Watanabe T Drug development for intraperitoneal chemotherapy against peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer, Surgery today, (2014).
- [3] Emoto S Yamaguchi H Kamei T Ishigami H Suhara T Suzuki Y Ito T Kitayama J Watanabe T Intraperitoneal administration of cisplatin via an in situ cross-linkable hyaluronic acid-based hydrogel for peritoneal dissemination of gastric cancer, Surgery today, 44 (2014) 919-926.
- [4] Emoto S Yamaguchi H Kishikawa J Yamashita H Ishigami H Kitayama J Antitumor effect and pharmacokinetics of intraperitoneal NK105, a nanomicellar paclitaxel formulation for peritoneal dissemination, Cancer science, 103 (2012) 1304-1310.
- [5] Ishigami H Kitayama J Yamaguchi H Emoto S Watanabe T [Multidisciplinary treatment for gastric cancer with peritoneal metastasis], Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy, 39 (2012) 2460-2463.
- [6] Ishigami H Kitayama J Yamaguchi H Emoto S Watanabe T [Multidisciplinary treatment strategy for gastric cancer with peritoneal metastasis], Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy, 40 (2013) 1269-1273.
- [7] Kitayama J Intraperitoneal chemotherapy against peritoneal carcinomatosis: Current status and future perspective, Surgical oncology, 23 (2014) 99-106.
- [8] Kitayama J Emoto S Yamaguchi H Ishigami H Kamei T Yamashita H Seto Y Matsuzaki K Watanabe T Flow cytometric quantification of intraperitoneal free tumor cells (FTC) in patients with peritoneal metastasis, Cytometry. Part B, Clinical cytometry, (2013).
- [9] Kitayama J Emoto S Yamaguchi H Ishigami H Kamei T Yamashita H Seto Y Matsuzaki K Watanabe T Flow cytometric quantification of intraperitoneal free tumor cells in patients with peritoneal metastasis, Cytometry. Part B, Clinical cytometry, 86 (2014) 56-62.
- [10] Kitayama J Emoto S Yamaguchi H Ishigami H Watanabe T CD90+ mesothelial-like cells in peritoneal fluid promote peritoneal metastasis by forming a tumor permissive microenvironment, PloS one, 9 (2014) e86516.
- [11] Kitayama J Emoto S Yamaguchi H Ishigami H Watanabe T Intraperitoneal paclitaxel induces regression of peritoneal metastasis partly by destruction of peripheral microvessels, Cancer chemotherapy and pharmacology, 73 (2014) 605-612.
- [12] Kitayama J Emoto S Yamaguchi H Ishigami H Yamashita H Seto Y Matsuzaki K Watanabe T CD90(+)/CD45(-) intraperitoneal mesothelial-like cells inhibit T cell activation by production of arginase I, Cellular immunology, 288 (2014) 8-14.
- [13] Kitayama J Ishigami H Yamaguchi H Emoto S Watanabe T Intraperitoneal Paclitaxel is useful as adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer with serosal exposure, Case reports in oncology, 7 (2014) 58-64.
- [14] Kitayama J Ishigami H Yamaguchi H Yamashita H Emoto S Kaisaki S S-1 plus intravenous and intraperitoneal Paclitaxel for gastric cancer with peritoneal metastasis, Gastrointestinal cancer research : GCR, 5 (2012) S10-13.
- [15] Kitayama J Ishigami H Yamaguchi H Yamashita H Emoto S Kaisaki S Watanabe T Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) administration with oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites, Annals of surgical oncology, 21 (2014) 539-546.
- [16] Takahara N Isayama H Nakai Y Sasaki T Ishigami H Yamashita H Yamaguchi H Hamada T Uchino R Mizuno S Miyabayashi K Mohri D Kawakubo K Kogure H Yamamoto

N Sasahira N Hirano K Ijichi H Tateishi K Tada M Kitayama J Watanabe T Koike K Intravenous and Intraperitoneal Paclitaxel with S-1 for Refractory Pancreatic Cancer with Malignant Ascites: an Interim Analysis, Journal of gastrointestinal cancer, (2014).

[17] Yamaguchi H Kitayama J Ishigami H Emoto S Yamashita H Watanabe T A phase 2 trial of intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for treatment of gastric cancer with macroscopic peritoneal metastasis, Cancer, 119 (2013) 3354-3358.

(邦文論文 11 件)

- [1] 山口 博紀, 北山 丈二, 名川 弘一, 【播種治療の展望】 胃癌播種病変に対する腹腔内化学療法 効果発現の根拠, Surgery Frontier, 19 (2012) 139-143.
- [2] 石神 浩徳, 甲斐崎 祥一, 北山 丈二, 【外科医が行う胃癌化学療法】 胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与併用療法, 癌の臨床, 57 (2011) 53-56.
- [3] 石神 浩徳, 甲斐崎 祥一, 北山 丈二, 【進行胃癌治療の最前線】 胃癌腹膜播種に対する治療戦略, 日本外科学会雑誌, 113 (2012) 18-21.
- [4] 石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 江本 成伸, 渡邊 聡明, 【Stage IV胃癌に対する治療戦略】 腹膜播種陽性胃癌に対する集学的治療, 癌と化学療法, 39 (2012) 2460-2463.
- [5] 石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 江本 成伸, 渡邊 聡明, State of the art 腹膜播種陽性胃癌に対するパクリタキセル腹腔内投与併用化学療法, 胃がん perspective, 6 (2013) 22-29.
- [6] 石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 江本 成伸, 渡邊 聡明, 【胃癌腹膜転移治療の最前線】 胃癌腹膜転移に対する腹腔内化学療法奏効後の手術, 臨床外科, 68 (2013) 675-679.
- [7] 石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 江本 成伸, 渡邊 聡明, 胃癌腹膜播種の克服をめざした集学的治療戦略, 癌と化学療法, 40 (2013) 1269-1273.
- [8] 石神 浩徳, 北山 丈二, 渡邊 聡明, 【癌治療の選択-治療効果と治療費】 胃癌の治療効果と治療費, 外科, 75 (2013) 27-30.
- [9] 石神 浩徳, 北山 丈二, 名川 弘一, 【消化器癌化学療法の最前線】 胃癌の化学療法 腹膜播種に対する腹腔内投与を中心に, 外科, 71 (2009) 1033-1036.
- [10] 石神 浩徳, 北山 丈二, 名川 弘一, 【進行癌の治療戦略】 胃癌腹膜播種の治療戦略, 外科, 72 (2010) 703-708.
- [11] 石神 浩徳, 北山 丈二, 名川 弘一, 【Stage IV胃癌における外科治療の有用性】 腹膜播種を伴う胃癌に対する集学的治療, 癌の臨床, 56 (2011) 297-302.

〔学会発表〕(計 58 件)

(国際学会発表 11 件)

- 1) Yamaguchi H, Emoto S, Ishigami H, Kitayama J, Watanabe T, Carcinoembryonic antigen mRNA level in peritoneal washing fluid as an indicator for gastrectomy in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis 10th International Gastric Cancer Congress 20-Jun2013 Verona Italy, oral, ,
- 2) Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Emoto S, Watanabe T, Gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with oral S-1 for gastric cancer with peritoneal metastasis 2013 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, 24-Jan, 2013, San Francisco, USA, poster
- 3) Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Emoto S, Salvage Gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) combined with oral tegafur/gimeracil/oteracil potassium (S-1) for gastric cancer with peritoneal metastasis, Society of Surgical Oncology, 66th Annual Cancer Symposium, 7-Mar, 2013, Washington DC, USA, oral
- 4) Kitayama J, Treatment of gastric cancer 2013, 9th Jiangsu Gastrointestinal Oncology Meeting, 11-May, 2013, Yangzhou, China, oral (invited)
- 5) Kitayama J, Kamei T, Emoto S, Yamaguchi H, Ishigami H, Watanabe T, Quantitative detection of intraabdominal floating tumor cells and clusters using flowcytometry in patients with peritoneal carcinomatosis The 49th ASCO Annual Meeting,

31-May, 2013, Chicago, USA, in proceeding

6) Kitayama J, Emoto S, Yamaguchi H, Ishigami H, Konno T, Ishihara K, Watanabe T, Intraperitoneal chemotherapy using nanomicellar drugs against peritoneal carcinomatosis, Drug Discovery and Therapy World Congress 2013, 4-Jun, 2013, Boston, USA, poster

7) Kitayama J, Emoto S, Yamaguchi H, Ishigami H, Kamei T, Quantitative detection of intraabdominal floating tumor cells and clusters (FTCC) using flowcytometry in patients with peritoneal metastasis of gastric cancer, The 10th International Gastric Cancer Congress, 21-Jun, 2013, Verona, Italy, poster

8) Kitayama J, Emoto S, Yamaguchi H, Ishigami H, Watanabe T, Intraperitoneal Mesothelial Progenitor Cells (MPC) Promote Peritoneal Metastasis by Forming a Tumor Permissive Microenvironment, 4th JCA-AACR Special Joint Conference; Latest Advances in Gastric cancer Research, 17-Dec, 2013, Chiba, Japan, poster

9) H. Ishigami, J. Kitayama, H. Yamaguchi, S. Emoto, T. Watanabe, Multidisciplinary treatment for gastric cancer with peritoneal metastasis, 10th International Gastric Cancer Congress, 20-Jun, 2013, Verona, Italy, oral

10) H. Ishigami, "Multidisciplinary treatment for gastric cancer with peritoneal metastasis", NCC Gastric Cancer Seminar, 3-Jul, 2013, Seoul, Korea, invited lecture.

11) Emoto S, Ishigami H, Yamaguchi H, Kitayama J, Watanabe T, Clinical significance of peritoneal lavage cytology in gastric cancer with peritoneal dissemination, 10th International Gastric Cancer Congress, 20-Jun, 2013, Verona, Italy, poster

(国内学会発表 47 件)

[1] 江本 成伸, 山口 博紀, 亀井 隆雄, 須原 宜史, 鈴木 幸光, 伊藤 大知, 石神 浩徳, 北山 丈二, 渡邊 聡明, 腹膜播種に対するシスプラチン担持 in situ 架橋ゲルを用いた腹腔内化学療法, 日本癌治療学会誌, 47 (2012) 2684.

[2] 江本 成伸, 山口 博紀, 石神 浩徳, 山下 裕玄, 甲斐崎 祥一, 北山 丈二, 胃癌腹膜播種に対するナノミセル化抗癌剤 NK105 の腹腔内投与による治療効果, 日本消化器外科学会総会, 66 回 (2011) 808.

[3] 江本 成伸, 山口 博紀, 石神 浩徳, 山下 裕玄, 北山 丈二, 胃癌腹膜播種に対するナノミセル化抗癌剤 NK105 の腹腔内投与による治療効果, 日本外科学会雑誌, 113 (2012) 436.

[4] 江本 成伸, 山口 博紀, 石神 浩徳, 北山 丈二, 渡邊 聡明, 胃癌腹膜播種に対するナノ粒子化パクリタキセルの腹腔内投与, 日本外科学会雑誌, 114 (2013) 945.

[5] 江本 成伸, 山口 博紀, 北山 丈二, 渡邊 聡明, Antitumor effect and pharmacokinetics of intraperitoneal nanomicellar paclitaxel for peritoneal metastasis, 日本癌学会総会記事, 71 回 (2012) 121-122.

[6] 江本 成伸, 石神 浩徳, 山下 裕玄, 山口 博紀, 甲斐崎 祥一, 北山 丈二, 腹膜播種と卵巣転移を伴う胃癌症例 24 例の検討, 日本癌治療学会誌, 46 (2011) 601.

[7] 江本 成伸, 石神 浩徳, 山下 裕玄, 山口 博紀, 甲斐崎 祥一, 北山 丈二, 名川 弘一, 腹膜播種陽性胃癌における腫瘍マーカーの臨床的意義の検討, 日本胃癌学会総会記事, 83 回 (2011) 223.

[8] 江本 成伸, 石神 浩徳, 山口 博紀, 山下 裕玄, 甲斐崎 祥一, 北山 丈二, 名川 弘一, 胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法における腹腔ポート関連合併症に関する検討, 日本外科学会雑誌, 112 (2011) 845.

[9] 江本 成伸, 石神 浩徳, 山口 博紀, 北山 丈二, 渡邊 聡明, 腹腔内化学療法を含む集学的治療により 5 年生存が得られた胃癌腹膜播種の 1 例, 日本臨床外科学会雑誌, 73 (2012) 991.

[10] 江本 成伸, 石神 浩徳, 山口 博紀, 北山 丈二, 渡邊 聡明, 胃癌診療における審査腹腔鏡の実際 腹膜播種陽性胃癌症例における審査腹腔鏡, 日本胃癌学会総会記事, 85 回 (2013) 205.

[11] 江本 成伸, 石神 浩徳, 山口 博紀, 北山 丈二,

渡邊 聡明, 腹膜播種陽性または腹腔洗浄細胞診陽性胃癌における HER2 発現, 日本癌治療学会誌, 48 (2013) 899.

[12] 江本 成伸, 北山 丈二, 石神 浩徳, 伊佐山 浩通, 佐々木 隆, 中井 陽介, 小池 和彦, 山下 裕玄, 山口 博紀, 渡邊 聡明, 胃癌腹膜播種による消化管狭窄に対する消化管ステントの有用性, 日本消化器外科学会総会, 67 回 (2012) 1.

[13] 高張 大亮, 石神 浩徳, 福島 亮治, 梨本 篤, 藪崎 裕, 小寺 泰弘, 伊藤 誠二, 今本 治彦, 今野 元博, 藤原 義之, 田中 淳二, 上之園 芳一, 山口 拓洋, 山口 博紀, 北山 丈二, 腹膜播種を伴う胃癌に対する腹腔内投与併用化学療法の有用性を検証する第 III 相試験 (PHOENIX-GC 試験), 日本消化器病学会雑誌, 110 (2013) A416.

[14] 山下 裕玄, 石神 浩徳, 山口 博紀, 江本 成伸, 甲斐崎 祥一, 北山 丈二, 腹膜播種陽性胃癌患者におけるフィブリノゲン値の予後予測因子としての有用性, 日本消化器外科学会総会, 66 回 (2011) 797.

[15] 山下 裕玄, 石神 浩徳, 山口 博紀, 江本 成伸, 甲斐崎 祥一, 北山 丈二, 名川 弘一, 腹膜播種陽性胃癌において炎症性マーカーは予後予測因子となりうるか?, 日本外科学会雑誌, 112 (2011) 383.

[16] 山口 博紀, 江本 成伸, 山下 裕玄, 石神 浩徳, 甲斐崎 祥一, 金野 智浩, 石原 一彦, 北山 丈二, Intraperitoneal chemotherapy with nanoparticulate paclitaxel for treating the peritoneal dissemination of gastric, 日本癌学会総会記事, 70 回 (2011) 442.

[17] 山口 博紀, 江本 成伸, 山下 裕玄, 石神 浩徳, 甲斐崎 祥一, 北山 丈二, 胃 1 胃癌腹膜播種症例の腹腔洗浄細胞診と腹腔洗浄液中 CEA mRNA 定量値の比較検討, 日本癌治療学会誌, 46 (2011) 435.

[18] 山口 博紀, 江本 成伸, 山下 裕玄, 石神 浩徳, 甲斐崎 祥一, 北山 丈二, 胃癌腹膜播種症例の腹水・腹腔洗浄液における細胞診と CEA mRNA 定量値の比較 CY0 と CY1 の境界はどこか, 日本消化器外科学会総会, 66 回 (2011) 458.

[19] 山口 博紀, 江本 成伸, 山下 裕玄, 石神 浩徳, 北山 丈二, パクリタキセル腹腔内投与の基礎研究と臨床応用 胃癌腹膜播種克服に向けて, 日本外科学会雑誌, 113 (2012) 437.

[20] 山口 博紀, 江本 成伸, 山下 裕玄, 石神 浩徳, 北山 丈二, 胃癌腹膜播種腹腔洗浄液中 CEA mRNA 定量値と細胞診の比較検討 腹膜播種の早期診断に向けて, 日本胃癌学会総会記事, 84 回 (2012) 228.

[21] 山口 博紀, 江本 成伸, 石神 浩徳, 北山 丈二, 渡邊 聡明, 胃癌診療における新規バイオマーカー 腹腔内化学療法における腹腔洗浄液中 CEA mRNA 定量の意義, 日本胃癌学会総会記事, 85 回 (2013) 162.

[22] 山口 博紀, 江本 成伸, 石神 浩徳, 北山 丈二, 渡邊 聡明, 胃癌腹膜播種に関する新たな知見と治療への応用 胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法の効果予測と手術適応判定における腹腔洗浄液中 CEA mRNA 定量の有用性, 日本外科学会雑誌, 114 (2013) 142.

[23] 山口 博紀, 石神 浩徳, 江本 成伸, 北山 丈二, 渡邊 聡明, パクリタキセル腹腔内投与併用化学療法の肉眼的腹膜播種陽性胃癌に対する高度医療制度下第 2 相臨床試験, 日本臨床外科学会雑誌, 73 (2012) 550.

[24] 山口 博紀, 北山 丈二, 江本 成伸, 山下 裕玄, 石神 浩徳, 甲斐崎 祥一, 名川 弘一, Stage IV 胃癌に対する外科治療の現状と方向性 胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法と胃切除による集学的治療, 日本外科学会雑誌, 112 (2011) 270.

[25] 山口 博紀, 北山 丈二, 江本 成伸, 山下 裕玄, 石神 浩徳, 渡邊 聡明, 腹腔内化学療法の理論的根拠とこれに基づいた新規薬剤の開発, 日本消化器外科学会総会, 67 回 (2012) 1.

[26] 山口 博紀, 北山 丈二, 江本 成伸, 石神 浩徳, 渡邊 聡明, 胃癌腹膜播種の手術適応判定における腹腔洗浄液中 CEA mRNA 定量の有用性, 日本癌治療学会誌, 47

(2012) 1466.  
[27] 山口 博紀, 北山 丈二, 江本 成伸, 渡邊 聡明, Intraperitoneal chemotherapy with micellar nanoparticle paclitaxel for treating peritoneal carcinomatosis, 日本癌学会総会記事, 71 回 (2012) 236.  
[28] 山口 博紀, 北山 丈二, 石神 浩徳, 江本 成伸, 渡邊 聡明, 肉眼的腹膜播種陽性胃癌に対するパクリタキセル腹腔内投与 第 II 相臨床試験, 日本癌治療学会誌, 48 (2013) 1520.  
[29] 山口 博紀, 北山 丈二, 石神 浩徳, 江本 成伸, 渡邊 聡明, 進行胃癌に対する集学的治療 外科治療の位置づけ P1 胃癌に対するパクリタキセルによる腹腔内化学療法第 2 相臨床試験, 日本外科学会雑誌, 115 (2014) 143.  
[30] 山口 博紀, 北山 丈二, 渡邊 聡明, Stage IV 胃癌に対する化学療法と手術の役割 胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法後の手術適応の判定における腹腔洗浄液中 CEA mRNA 定量の意義, 日本消化器病学会雑誌, 109 (2012) A682.  
[31] 山口 博紀, 北山 丈二, 渡邊 聡明, 消化器癌腹膜播種の病態解明と新治療戦略 腹腔内化学療法効果発現の理論的根拠とこれに基づいた新規薬剤の開発, 日本消化器病学会雑誌, 110 (2013) A811.  
[32] 室野 浩司, 風間 伸介, 田中 敏明, 田中 潤一郎, 清松 知充, 川合 一茂, 野澤 宏彰, 金沢 孝満, 山口 博紀, 石原 聡一郎, 須並 英二, 北山 丈二, 渡邊 聡明, 大腸癌腹膜播種再発における腹腔洗浄液中 CEA-mRNA 定量の意義, 日本大腸肛門病学会雑誌, 66 (2013) 830.  
[33] 須並 英二, 斎藤 晋祐, 金沢 孝満, 風間 伸介, 川合 一茂, 谷澤 健太郎, 清松 知充, 森 健, 北山 丈二, 渡邊 聡明, 大腸癌腹膜播種症例の検討 外科的治療を中心に, 日本消化器外科学会総会, 67 回 (2012) 1.  
[34] 須並 英二, 室野 浩司, 野澤 宏彰, 風間 伸介, 金沢 孝満, 川合 一茂, 清松 知充, 田中 潤一郎, 田中 敏明, 米山 さとみ, 山口 博紀, 石原 聡一郎, 北山 丈二, 渡邊 聡明, 大腸癌腹膜播種症例の治療成績, 日本臨床外科学会雑誌, 74 (2013) 506.  
[35] 石井 博章, 谷澤 健太郎, 金沢 孝満, 斎藤 晋祐, 風間 伸介, 川合 一茂, 清松 知充, 田中 潤一郎, 田中 敏明, 須並 英二, 北山 丈二, 渡邊 聡明, 虫垂癌腹膜播種に対して腹腔内化学療法を施行した 1 例, 日本大腸肛門病学会雑誌, 65 (2012) 730.  
[36] 石神 浩徳, 甲斐崎 祥一, 山口 博紀, 山下 裕玄, 江本 成伸, 北山 丈二, 腹膜播種を伴う胃癌に対する高度医療「パクリタキセル腹腔内投与併用療法」, 日本癌治療学会誌, 46 (2011) 401.  
[37] 石神 浩徳, 甲斐崎 祥一, 山口 博紀, 山下 裕玄, 江本 成伸, 北山 丈二, 化学療法著効例に対する外科切除の意義(手術は必要か・いつ手術するか・どこまで切除するか) 腹腔内化学療法が奏効した腹膜播種陽性胃癌症例に対する外科切除, 日本胃癌学会総会記事, 84 回 (2012) 154.  
[38] 石神 浩徳, 甲斐崎 祥一, 山口 博紀, 山下 裕玄, 江本 成伸, 北山 丈二, 胃癌に対する化学療法の新展開 腹膜播種陽性胃癌に対する高度医療「パクリタキセル腹腔内投与併用療法」, 日本臨床外科学会雑誌, 72 (2011) 383.  
[39] 石神 浩徳, 甲斐崎 祥一, 北山 丈二, 腹膜播種を伴う胃癌に対する治療の問題点と戦略 腹膜播種を伴う胃癌に対する S-1+Paclitaxel 経静脈・腹腔内併用療法, 日本消化器病学会雑誌, 108 (2011) A545.  
[40] 石神 浩徳, 山口 博紀, 山下 裕玄, 江本 成伸, 北山 丈二, Stage IV 胃癌に対する集学的治療 腹膜播種陽性胃癌に対する集学的治療, 日本外科学会雑誌, 113 (2012) 193.  
[41] 石神 浩徳, 山口 博紀, 山下 裕玄, 江本 成伸, 北山 丈二, 進行再発胃癌に対する治療戦略 腹膜播種を伴う胃癌に対する集学的治療戦略, 日本消化器外科

学会総会, 67 回 (2012) 2.  
[42] 石神 浩徳, 北山 丈二, 甲斐崎 祥一, 山口 博紀, 山下 裕玄, 江本 成伸, 名川 弘一, International consensus of the treatment strategy for peritoneal malignancy A novel multidisciplinary treatment strategy for gastric cancer with peritoneal metastasis, 日本外科学会雑誌, 112 (2011) 178.  
[43] 石神 浩徳, 北山 丈二, 甲斐崎 祥一, 山口 博紀, 山下 裕玄, 江本 成伸, 名川 弘一, stage IV 胃癌の集学的治療 腹膜播種を伴う胃癌に対する集学的治療, 日本胃癌学会総会記事, 83 回 (2011) 147.  
[44] 石神 浩徳, 北山 丈二, 甲斐崎 祥一, 山口 博紀, 山下 裕玄, 江本 成伸, 國土 典宏, 高度進行胃癌に対する術前補助化学療法(NAC)の意義 胃癌腹膜播種の完全制御を目指した腹腔内化学療法, 日本消化器外科学会総会, 66 回 (2011) 195.  
[45] 石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 江本 成伸, 渡邊 聡明, 腹膜播種陽性胃癌に対する集学的治療戦略, 日本臨床外科学会雑誌, 73 (2012) 547.  
[46] 石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 江本 成伸, 渡邊 聡明, 腹膜播種陽性胃癌に対する腹腔内投与併用療法 新規集学的治療体系の確立を目指して, 日本癌治療学会誌, 47 (2012) 930.  
[47] 石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 江本 成伸, 渡邊 聡明, 胃癌治療の最前線 胃癌の集学的治療 腹膜播種陽性胃癌に対する集学的治療, 日本癌治療学会誌, 48 (2013) 724.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://square.umin.ac.jp/PACivip/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山口 博紀 (YAMAGUCHI, Hironori)  
東京大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 20376445

### (2) 研究分担者

北山 丈二 (KITAYAMA, Joji)  
東京大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号: 20251308

山下 裕玄 (YAMASHITA, Hiroharu)  
東京大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 50599397

石神 浩徳 (ISHIGAMI, Hironori)  
東京大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 80372382

### (3) 連携研究者

伊藤 大知 (ITOU, Taichi)  
東京大学・大学院 疾患生命工学センター  
准教授  
研究者番号: 50447421