

T, Ishigami H, Kaisaki S, Nagawa H. Intraperitoneal administration of paclitaxel solubilized with poly(2-methacryloxyethyl phosphorylcholine-co n-butyl methacrylate) for peritoneal dissemination of gastric cancer. *Cancer Sci.* 2009;100(10):1979-85.

6. Ishigami H, Kitayama J, Otani K, Kamei T, Soma D, Miyato H, Yamashita H, Hidemura A, Kaisaki S, Nagawa H. Phase I pharmacokinetic study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer. *Oncology.* 2009;76(5):311-4.

2. 学会発表

1. 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, 名川弘一: 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. 第72回日本臨床外科学会総会 ワークショップ13 2010年11月22日, 横浜

2. 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, 名川弘一: 胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法. 第48回日本癌治療学会総会 パネルディスカッション25 2010年10月30日, 京都

3. 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, 名川弘一: 腹膜播種を伴う胃癌に対する集学的治療. 第48回日本癌治療学会総会 シンポジウム7 2010年10月28日, 京都

4. 石神浩徳, 北山丈二, 甲斐崎祥一, 加藤昌弘, 山口博紀, 大谷研介, 亀井隆雄, 名川弘一: 腹膜播種を伴う胃癌に対する腹腔内化学療法奏効後胃切除. 第65回日本消化器外科学会総会 パネルディスカッション2 2010年7月14日, 下関

5. 石神浩徳, 北山丈二, 甲斐崎祥一, 加藤昌弘, 山口博紀, 大谷研介, 亀井隆雄, 名川弘一: 腹膜播種を伴う胃癌に対する集学的治療-S-1+Paclitaxel 経静脈・腹腔内併用療法+胃切除. 第110回日本外科学会定期学術集会 パネルディスカッション7 2010年4月9日, 名古屋

6. 石神浩徳, 北山丈二, 甲斐崎祥一, 加藤昌弘, 山口博紀, 大谷研介, 亀井隆雄, 名川弘一: 腹膜播種を伴う胃癌に対するS-1/Paclitaxel 経静

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）

分担研究報告書

腹膜播種細胞株に対するナノゲル担体の生体適合性に関する研究

研究分担者： 石神 浩徳（東京大学医学部附属病院・講師）

【研究要旨】

本研究提案では、CDDPを二座配位した担持したヒアルロン酸ナノゲルを創製し、正常細胞よりもがん細胞に発現量が多いCD44を標的として、ヒアルロン酸とCD44の相互作用を利用して、腹膜播種細胞特異的にCDDPを送達することを目指している。初年度はヒアルロン酸ナノゲルの担体ポリマーとなるイミノ二酢酸修飾ヒアルロン酸(HA-IDA)の合成に成功した。さらにこれにシスプラチン(CDDP)を担持して、直径が100nm程度のナノゲルを作製することに成功した。

ヒアルロン酸は細胞外マトリックスの構成成分であり、生体内に幅広く分布しており、腹腔液にも高濃度で含まれる。しかしイミノ二酢酸で修飾したヒアルロン酸は初めて合成されたものであり、その安全性を検証する必要がある。3ヵ年計画2年度は、HA-IDAのin vitroでの生体適合性の検証を、様々な細胞株に対して材料を投与して、MTT assayを行うことによって検証した。この結果0.1mg/mLまではin vitroで様々な細胞株に対して毒性を示さないことが示された。

最終年度において、in vivoマウスモデルにおいて、担体ゲルにナノゲルを封入して腹腔に投与し、本研究の目的をin vivoで実証することを目指す。その基盤は整った。

A. 研究目的

本研究では、初年度に作製に成功した HA ナノゲルに用いたポリマーである HA-IDA と CMC-IDA の生体適合性を調べることを目的とした。

HA、CMC ともに腹膜癒着防止材料である Seprafilm の原料であり、腹腔内での高い生体適合性は、長い臨床実績から保証されている。しかし、わずかにイミノ二酢酸で修飾したのみのナノゲル担体となる HA-IDA、CMC-IDA も、天然の高分子とは言えない。このため *in vitro* のレベルから生体適合性を検証する必要がある。このため MTT assay を用いて、各細胞株に対して HA-IDA、及び対照ポリマーとして HA、CMC、CMC-IDA を暴露してその生存率から生体適合性の検証を行った。

(倫理面への配慮)
特段の必要はない

B. 研究方法

以下に実験方法の詳細を示す。

●用いた細胞株

MKN45P, Colon26, HepG2,
NIH3T3, MCF7

●培地

D-MEM, RPMI-1640

●用いた試薬

PBS

トリプシン含有 EDTA

Dye solution (MTT 試薬)

Solubilization Solution

●投与したポリマー

・HA…分子量 100,000

・HA-IDA

・CMC…分子量 90,000、カルボキシメチル化率 70%

・CMC-IDA

・HA+IDA…HA と IDA の混合物。作製した HA-IDA の IDA 修飾率を考慮し、HA と IDA の物質質量比を HA-IDA と同濃度に調整。

(倫理面への配慮)

特に必要なし。

●培養及びアッセイ手順

細胞をコンフルエントな状態になるまで 75cm² のフラスコで培養

(1) 培地をパスツールピペットで吸引した。

(2) PBS 10 mL を加え、洗浄・吸引。浮遊細胞や死細胞を除去した。

(3) トリプシン 5 mL を加え、5 分間 37 °C 恒温槽でインキュベート。細胞を剥離させた。

(4) 培地を加え、剥離した細胞をトリプシンごと 50 mL ファルコンチューブに回収

した一部を取り分け、トリパンブルーで染色して細胞数をカウントした。

(5) 1000 rpm, 3 min で遠心分離を行い、細胞をチューブ底に集めた

(6) 上澄み液をアスピレーターで除去し、新しい培地を加え、細胞濃度を 1×10^5 個/mL とする。よくサスペンドして細胞分布を均一にする

(7) この溶液を、8 連結マルチピペッターを用いて、96 穴マイクロプレートに $50 \mu\text{L}$ ずつ分注。各 well には 5000 個の細胞が存在している状態

(8) 37°C 、5% CO_2 恒温槽に入れ、24 時間インキュベート

(9) 24 時間後、UV 滅菌し培

溶液を、各 well に $50 \mu\text{L}$ ずつ加えた ($n=8$)

(10) 再び 37°C 恒温槽に入れ、48 時間インキュベート

(11) 48 時間後、Dye solution を各 well に $15 \mu\text{L}$ ずつ加え、 37°C 恒温槽で 1~4 時間インキュベート

以降の操作は無菌状態下で行わなくてもよい。

(12) 1~4 時間後、プレートを取り出し Solubilization solution を各 well に $100 \mu\text{L}$ ずつ加えた。

(13) 気泡を除去するため、振とう機にプレートに乗せ 1 時間ほど振とう。(14) マイクロプレートリーダーを用い

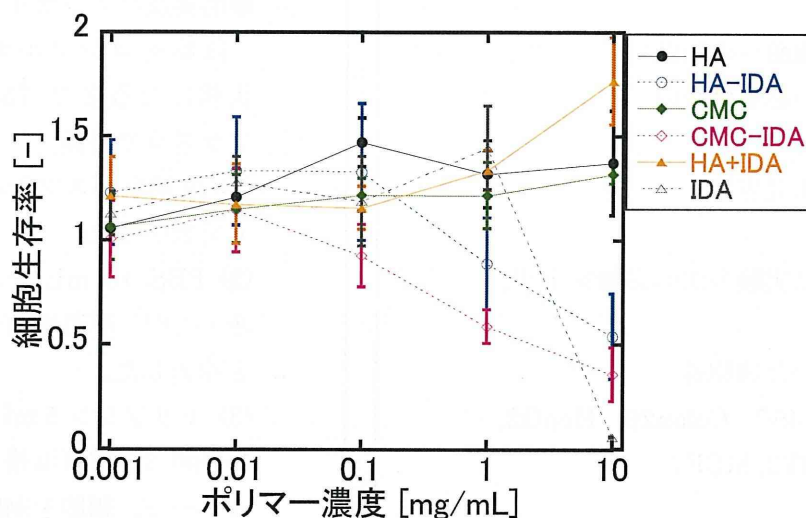


図 4-3 MTT Assay (MKN45P)

図 1 HA-IDA の MKN45P 細胞生存率への影響

て各 well の 570 nm における吸光度を測定。

すぐに測定を行わない場合は、4 °C 冷蔵庫で保存する。溶液の蒸発を防ぐために粘着シールを貼るとよい。

(15) コントロール well とサンプル添加 well の吸光度の比より、各 well の細胞生存率を算出した。

C. 研究結果

【HA-IDA の MKN45P の生存率に対する影響】

前頁図 1 に結果を示す。低ポリマー濃度 (1mg/mL、0.1wt%以下では) では、イミ

DA、及び未修飾の HA、CMC とも細胞生存率に対する影響は全く見られなかった。

一方で、ポリマー濃度で 10mg/mL (1wt%) で HA-IDA と CMC-IDA は、未修飾の HA、CMC に比べて細胞生存率が有意に低下した。対照とした HA に同濃度の IDA を混合した材料では、HA と同様に高い生存率を示したため、確かに HA-IDA のコンジュゲーションによって効果が発現している。これは *in vivo* で HA-IDA が播種抑制効果を示したことと関連している可能性がある。

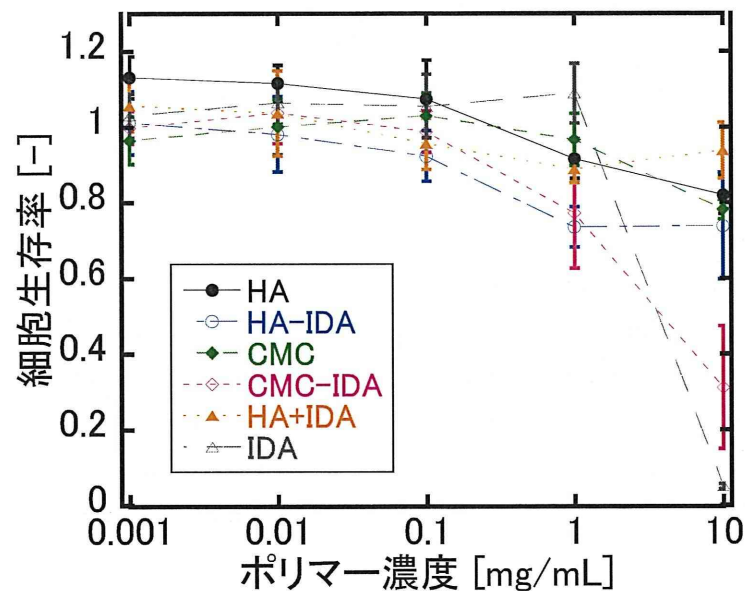


図2 HA-IDA の NIH-3T3 細胞生存率への影響

【NIH-3T3の結果】

繊維芽細胞株である NIH-3T3 に対しては、10mg/mL (1wt%) の高濃度でも、HA や CMC と同等の高い生体適合性を示した。一方で CMC-IDA、1wt%では、細胞生存率は有意に、大きく低下した。取り込み挙動からは、NIH-3T3 では HA-IDA が大きく、CMC-IDA は低い。

D. 考察

HA-IDA は、腹膜播種細胞株である MKN45P に対しては、高濃度で毒性を示したが、NIH3T3 では、1%の非常に高い濃度まで毒性を示さなかった。またいずれの細胞株でも低濃度では非常に高い生体適合性を示した。

マウス播種モデルで播種抑制効果を示した 0.33mg/mL では、*in vitro* では高い生体適合性を示したため、濃度領域の整合性はないが、HA と IDA 単独では現れない毒性が高濃度領域で発現しており、何らかの関係があるものと推察される。

E. 結論

ナノゲル製剤の構成成分である H A-IDA は、キャリアとして用いる濃度領域では、HA なみの高い生体適合性を示した。一方で 1wt%程度では播種細胞株 MKN45P で、毒性、すなわち抗がん特性を示した。本研究提案を進める上では、濃度領域を考えると、十分な生体適合性が示されたと考えられる。一方で高濃度 HA-IDA の生理活性にこれからの研究の発展の可能性が認められた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, Yamaguchi H, Yamashita H, Emoto S, Nagawa H. Phase I study of biweekly intravenous paclitaxel plus intraperitoneal cisplatin and paclitaxel for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Oncology*. (in press)
2. Kamei T, Kitayama J, Yamaguchi H, Soma D, Emoto S,

- Konno T, Ishihara K, Ishigami H, Kaisaki S, Nagawa H. Spatial distribution of intraperitoneally administrated paclitaxel nanoparticles solubilized with poly(2-methacryloxyethyl phosphorylcholine-co n-butyl methacrylate) in peritoneal metastatic nodules. *Cancer Sci.* 2010 doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01747.x.
3. Kitayama J, Ishigami H, Kaisaki S, Hidemura A, Kato M, Otani K, Kamei T, Soma D, Miyato H, Yamashita H, Nagawa H. Weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for malignant ascites due to advanced gastric cancer. *Oncology.* 2010;78(1):40-6.
4. Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, Hidemura A, Kato M, Otani K, Kamei T, Soma D, Miyato H, Yamashita H, Nagawa H. Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol.* 2010;21(1): 67-70.
5. Soma D, Kitayama J, Konno T, Ishihara K, Yamada J, Kamei T, Ishigami H, Kaisaki S, Nagawa H. Intraperitoneal administration of paclitaxel solubilized with poly(2-methacryloxyethyl phosphorylcholine-co n-butyl methacrylate) for peritoneal dissemination of gastric cancer. *Cancer Sci.* 2009;100(10):1979-85.
6. Ishigami H, Kitayama J, Otani K, Kamei T, Soma D, Miyato H, Yamashita H, Hidemura A, Kaisaki S, Nagawa H. Phase I pharmacokinetic study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer. *Oncology.* 2009;76(5):311-4.
2. 学会発表
1. 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, 名川弘一: 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. 第72回日本臨床外科学会総会 ワークショップ 13 2010年11月22日, 横浜
2. 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, 名川弘一: 胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法. 第48回日本癌治療学会総会 パネルディスカッション 25 2010年10月30日, 京都
3. 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、名川弘一：腹膜播種を伴う胃癌に対する集学的治療。第48回日本癌治療学会総会 シンポジウム7 2010年10月28日、京都

4. 石神浩徳、北山丈二、甲斐崎祥一、加藤昌弘、山口博紀、大谷研介、亀井隆雄、名川弘一：腹膜播種を伴う胃癌に対する腹腔内化学療法奏効後胃切除。第65回日本消化器外科学会総会 パネルディスカッション2 2010年7月14日、下関

5. 石神浩徳、北山丈二、甲斐崎祥一、加藤昌弘、山口博紀、大谷研介、亀井隆雄、名川弘一：腹膜播種を伴う胃癌に対する集学的治療－S-1+Paclitaxel 経静脈・腹腔内併用療法＋胃切除－。第110回日本外科学会定期学術集会 パネルディスカッション7 2010年4月9日、名古屋

6. 石神浩徳、北山丈二、甲斐崎祥一、加藤昌弘、山口博紀、大谷研介、亀井隆雄、名川弘一：腹膜播種を伴う胃癌に対するS-1/Paclitaxel 経静

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）

分担研究報告書

腹膜播種細胞株に対するナノゲル担体取り込み量に関する研究

研究分担者： 山口 博紀（東京大学医学部附属病院・助教）

【研究要旨】

本研究提案では、CDDPを二座配位した担持したヒアルロン酸ナノゲルを創製し、正常細胞よりもがん細胞に発現量が多いCD44を標的として、ヒアルロン酸とCD44の相互作用を利用して、腹膜播種細胞特異的にCDDPを送達することを目指している。初年度はヒアルロン酸ナノゲルの担体ポリマーとなるイミノ二酢酸修飾ヒアルロン酸 (HA-IDA) の合成に成功した。さらにこれにシスプラチン (CDDP) を担持して、直径が100nm程度のナノゲルを作製することに成功した。

ヒアルロン酸はCD44を介して、細胞内にエンドサイトーシスされることが知られている。またその取り込み経路はリソソームを介して取り込まれ、細胞内ではほぼ単糖単位まで分解されて、細胞膜上のヒアルロン酸合成酵素によって、再び細胞外にヒアルロン酸が分泌されると言われ、その回転速度は非常に速い。しかしながら化学修飾されたHA-IDAがHAと同様にCD44への結合性や細胞内へのエンドサイトーシスが起きるかどうかは明らかでない。そこで本年度はHA-IDAの細胞エンドサイトーシス量をHA、CMC、CMC-IDAと比較しながら、定量的な検討を行った。この結果、HAに比べて、IDA修飾によってHA-IDAのエンドサイトーシス量は低下するものの、CMCやCMC-IDAに比べてはるかに高いエンドサイトーシス効率を示すことが明らかになった。

A. 研究目的

ヒアルロン酸は CD44 を介して、細胞内にエンドサイトーシスされることが知られている。またその取り込み経路はリソソームを介して取り込まれ、細胞内ではほぼ単糖単位まで分解されて、細胞膜上のヒアルロン酸合成酵素によって、再び細胞外にヒアルロン酸が分泌されると言われ、その代謝回転速度は非常に速い。しかしながら化学修飾された HA-IDA が HA と同様に CD44 への結合性や細胞内へのエンドサイトーシスが起るかどうかは明らかでない。そこで本年度は HA-IDA の細胞エンドサイトーシス量を HA、CMC、CMC-IDA と比較しながら、定量的な検討を試みた。

(倫理面への配慮)

特段の必要はない

B. 研究方法

HA ナノゲルの担体ポリマーの HA-IDA、及び対照物質となる CMC-IDA、HA、CMC に関しては研究分担者の鈴木によって、FTSC 標識に成功している。これらの物質を *in vitro* で細胞株に投与し、洗浄して取り込まれていないポリマーを洗浄の後、蛍光プレートリーダーでエンドサイトーシス量を定量した。

以下に実験方法の詳細を示す。

●用いた細胞株

MKN45P, Colon26, HepG2, NIH3T3, MCF7

●培地

D-MEM, RPMI-1640

●用いた試薬

PBS

トリプシン含有 EDTA

Dye solution (MTT 試薬)

Solubilization Solution

●投与したポリマー

- ・ HA-FTSC…分子量 100,000
- ・ HA-IDA-FTSC
- ・ CMC-FTSC…分子量 90,000、カルボキシメチル化率 70%
- ・ CMC-IDA-FTSC

1. 検量線の作製

- (1) HA-FTSC, HA-IDA-FTSC, CMC-FTSC, CMC-IDA-FTSC 5.0 mg を PBS 1 mL に溶解
- (2) 5 分の 1 希釈。この操作を 8 回繰り返す、計 9 種の濃度の溶液を作製
- (3) 蛍光測定用 96 穴マイクロプレートの列ごとに(2)で作製した FTSC 溶液を 50 μ L ずつ添加。コントロールとして PBS を添加した列を 1 列置く
- (4) プレートリーダーにて励起波長 485 nm, 測定波長 535 nm で蛍光を測定

(5) 蛍光強度をもとに検量線を作製

2. 取り込み量の測定

(1) 蛍光測定用 96 穴マイクロプレートに、cells/mL の培地を各ウェルに 50 μ L ずつ分注

(2) 24 時間培養

(3) 培地を除去し、各ウェルを PBS 100 μ L で計 2 回洗浄

(4) HA-FTSC, HA-IDA-FTSC, CMC-FTSC, CMC-IDA-FTSC 3.0 mg/mL (PBS に溶解) を 50 μ L ずつ添加。各溶液ともに 7 列作製

(5) インキュベーターで 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間培養後に溶液を除去し、各ウェルを PBS 100 μ L で計 4 回洗浄

(6) プレートリーダーにて励起波長 485 nm, 測定波長 535 nm で蛍光を測定

(7) 検量線をもとに取り込まれたポリマー重量を算出

(8) 各ウェルにトリプシン入り EDTA 50 μ L を添加し、5 分間培養

(9) トリパンブルー 50 μ L を添加し、振とう機で 10 分間振とう。

(10) 細胞をとりわけ細胞数をカウント

(11) (7)の結果と合わせて、1 細胞あたりのポリマー取り込み量を算出

C. 研究結果

【HA-IDA の MKN45P エンドサイトーシス量の測定結果と対照物質との比較】

37°C 下での MKN45P に対する HA 及び HA-IDA の取り込み量の時間変化を次頁図 1 上段に示す。HA-IDA の取り込み量は、定量的に見ても HA より有意に小さくなるが、CD44 への十分な結合能を有している、と考えられる。

一方で CMC、CMC-IDA は共に取り込み挙動はほぼ変わらず、HA や HA-IDA よりも小さな取り込み量となった。

【HA-IDA の MKN45P エンドサイトーシス量の低温における比較】

さらに 4°C にすることによって、能動輸送であるエンドサイトーシス完全にストップする。同様の実験を 4°C で行くと、CMC の取り込み量はほぼ 0 になる。この時も HA や HA-IDA は高い値を示すが、これは細胞膜表面の CD 44 に結合した HA や HA-IDA が洗浄によっても細胞膜表面からはがれないためと考えられる。

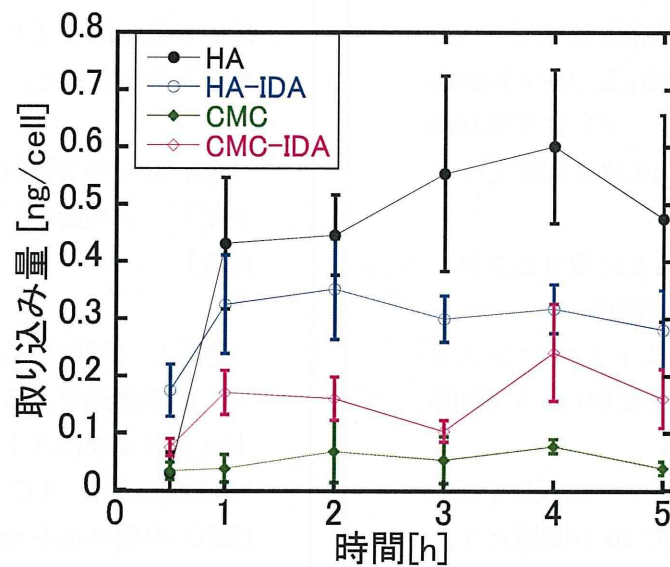
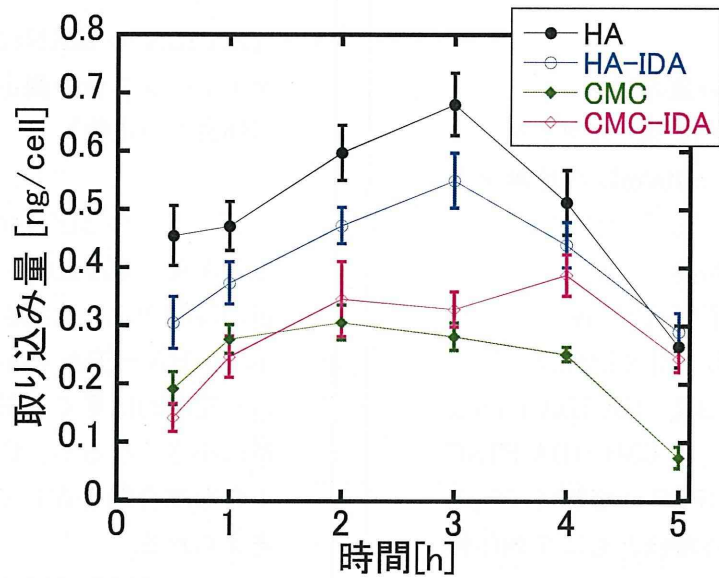


図1 HA-IDA 及び対照物質 (HA、CMC、CMC-IDA) の MKN45P への取り込み量 (上図 37°C、下図 4°C) :

HA-IDA は HA によりエンドサイトーシス量は低くなるが、CMC や CMC-IDA よりもはるかに効率よくエンドサイトーシスされる。また低温での実験から細胞膜表面への結合性も保持されていることが示唆される。

【HA-IDA のエンドサイトーシス量の細胞株間の比較】

さらに同様の実験を、細胞株を様々に変えて、最大取り込み量を比較したのが下図である。どの細胞株でも、最大濃度は材料投与後 3~4 時間後に見られた。

CD44 発現量が高いことが報告されている MKN45P、Colon26 では CMC-IDA に比べて、HA-IDA の取り込み量が大きくなっている。またヒアルロン酸代謝が活発に起こることが知られている NIH-3T3 でも HA-IDA の取り込み量が多くなっている。

一方で、CD44 発現量が少

ない MCF7 では取り込み量が、HA-IDA と CMC-IDA で大きな差が見られない。

プレートリーダーを用いた定量でも、共焦点顕微鏡での観察と同様に、HA-IDA の CD44 陽性細胞への選択的な送達可能性が示された。

D. 考察

CD44 を染色、あるいは定量的に解析してはいないが、陽性と陰性とそれぞれ報告されている細胞株で、HA-IDA が CMC-IDA に比べて、高い効率で細胞内に取り込まれることが明らかにできた。

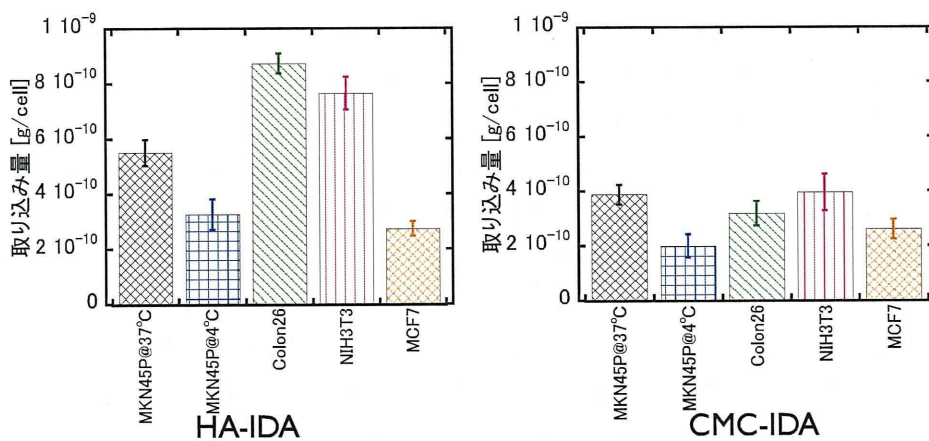


図2 HA-IDA の取り込み量の細胞株依存性

E. 結論

本研究のコンセプトは大きく、担体ゲルの利用によるナノゲルの徐放で、腹腔停留時間の延長を図ることと、HA ナノゲルを用いて播種細胞に選択的に薬物を送達することである。

HA-IDA の CD44 陽性細胞への CMC-IDA 取り込み量に対する有意な差を定量的に示すことで、本研究の実現可能性を実証した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, Yamaguchi H, Yamashita H, Emoto S, Nagawa H. Phase I study of biweekly intravenous paclitaxel plus intraperitoneal cisplatin and paclitaxel for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Oncology*. (in press)

2. Kamei T, Kitayama J, Yamaguchi H, Soma D, Emoto S, Konno T, Ishihara K, Ishigami H, Kaisaki S, Nagawa H. Spatial distribution of intraperitoneally

administrated paclitaxel nanoparticles solubilized with poly(2-methacryloxyethyl phosphorylcholine-co n-butyl methacrylate) in peritoneal metastatic nodules. *Cancer Sci*. 2010 doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01747.x.

3. Kitayama J, Ishigami H, Kaisaki S, Hidemura A, Kato M, Otani K, Kamei T, Soma D, Miyato H, Yamashita H, Nagawa H. Weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for malignant ascites due to advanced gastric cancer. *Oncology*. 2010;78(1):40-6.

4. Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, Hidemura A, Kato M, Otani K, Kamei T, Soma D, Miyato H, Yamashita H, Nagawa H. Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol*. 2010;21(1): 67-70.

5. Soma D, Kitayama J, Konno T, Ishihara K, Yamada J, Kamei T, Ishigami H, Kaisaki S, Nagawa H. Intraperitoneal administration of paclitaxel solubilized with poly(2-methacryloxyethyl phosphorylcholine-co n-butyl

methacrylate) for peritoneal dissemination of gastric cancer. *Cancer Sci.* 2009;100(10):1979-85.

6. Ishigami H, Kitayama J, Otani K, Kamei T, Soma D, Miyato H, Yamashita H, Hidemura A, Kaisaki S, Nagawa H. Phase I pharmacokinetic study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer. *Oncology.* 2009;76(5):311-4.

2. 学会発表

1. 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, 名川弘一: 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. 第72回日本臨床外科学会総会 ワークショップ13 2010年11月22日, 横浜

2. 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, 名川弘一: 胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法. 第48回日本癌治療学会総会 パネルディスカッション25 2010年10月30日, 京都

3. 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, 名川弘一: 腹膜播種を伴う胃癌に対する集学的治療. 第48回日本癌治療学会総会 シンポジウム7 2010年10月28日,

京都

4. 石神浩徳, 北山丈二, 甲斐崎祥一, 加藤昌弘, 山口博紀, 大谷研介, 亀井隆雄, 名川弘一: 腹膜播種を伴う胃癌に対する腹腔内化学療法奏効後胃切除. 第65回日本消化器外科学会総会 パネルディスカッション2 2010年7月14日, 下関

5. 石神浩徳, 北山丈二, 甲斐崎祥一, 加藤昌弘, 山口博紀, 大谷研介, 亀井隆雄, 名川弘一: 腹膜播種を伴う胃癌に対する集学的治療-S-1+Paclitaxel 経静脈・腹腔内併用療法+胃切除-. 第110回日本外科学会定期学術集会 パネルディスカッション7 2010年4月9日, 名古屋

6. 石神浩徳, 北山丈二, 甲斐崎祥一, 加藤昌弘, 山口博紀, 大谷研介, 亀井隆雄, 名川弘一: 腹膜播種を伴う胃癌に対するS-1/Paclitaxel 経静

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

本年度は該当なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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(0301-4894)	113巻1号	Page18-21	2012. 01
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巻1号	Page53-56	2011. 10
山口博紀, 北山丈二, 名川弘一	【ナノテクノロジーの外科領域への応用】抗癌剤内包ナノミセルの腹腔内化学療法への応用	Surgery Frontier	17巻2号	Page124-130	2010. 06
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巻臨増1-2	Page845	2011. 05
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	StageⅣ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巻臨増1-2	Page270	2011. 05

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	stageIV 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	Page147	2011.03
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 (0021-4949)	56巻4号	Page297-302	2011

