

課題番号 : 26指117

研究課題名 : 代謝・免疫異常に関わる臨床的因子及び組織の遺伝子発現解析による食道手術ハイリスク症例の検討

主任研究者名 : 山田和彦

分担研究者名 : 河村由紀

キーワード : 食道癌、ハイリスク、DNAメチル化

研究成果 : ①論文: 関連したデータの一部は基礎研究や臨床課題で多数論文化された(計21本)。臨床的には特に食道切除後に頻発する術後頻脈に対するLandiolol hydrochlorideは有用であることを報告した(Mori K, Yamada K et al)。また食道癌においてはハイリスクである根治的化学放射線治療後の食道サルベージ手術の成績に関して共著者として参加した。さらに研修医2年生である荒武俊伍君からは重度心合併症を有する食道切除術の管理という論文タイトルで論文受理された。基礎研究の分野で大坪、河村らは、網羅的遺伝子発現解析、DNAメチル化解析データをバイオインフォマティクス解析により統合した結果、食道扁平上皮癌においてはDNAメチル化亢進により正常な重層扁平上皮に発現するデスモソーム関連分子periplakin (PPL)の発現がエピジェネティックに転写抑制されることを見出した。さらに細胞外マトリックスへの接着性亢進、移動性低下も同時に認められ、これらのエピジェネティック異常は悪性形質の獲得にも関与が示された。

②学会発表: 後向きに食道癌手術の周術期の成績、特に全身合併症を有する症例での成績を中心に発表を行ってきた。全体のハイリスク症例(サルベージ手術、リスク評価、手術術式などの選択)から個別の全身合併症(糖尿病、肝疾患、精神疾患、感染症、術後せん妄、栄養療法、サルコペニア等)に関わる問題を取り上げ、学会発表を行った。特に糖尿病に関しては周術期の血糖管理の重要性を再認識した上で、食道切除後に安定した血糖管理を行うために、人工膵臓を用いた食道切除後の周術期管理を行い、そのマネージメントは1冊の著書となり、発刊された(人工膵臓マニュアル 診断と治療社出版、2017年)。食道癌の手術はリスクを十分に把握した上で、周術期管理や状況により、2期分割や縮小手術を選択すべきだと考察した。

③周術期の成績と栄養療法との関連、ハイリスク症例における成績を、論文や学会で発表した。当センター内では、さらにハイリスク食道癌症例での他科にまたがるカンファレンスを不定期ではあるが、開催している。2015年よりさらに拡大してパラメディカルを含めた周術期治療チームの結成を行った。これは食道癌、胃癌の周術期管理を中心に、多職種（看護師、栄養士、薬剤師、外科、麻酔科、歯科、精神科、ICU、HCU、外来、事務部門他）からなるチーム（名称：チーム SCRUM）である。2016年初頭から運用を開始し、多職種を含めたチーム内でのカンファレンスを行っている。特にリハビリテーション部門や栄養部門とは食道癌切除後の嚥下に関するdiscussionを継続しており、術後の食事開始後の栄養内容に関して2パターンの食事内容を開始し、その内容は学会で報告を行った（第69回国立病院総合医学会にて金森ら）。また主任研究者自ら参加し、消化器外科、消化器内科の症例を中心に他科にまたがる栄養指導を行っている栄養サポートチーム(NST)においては、年に2回NST特別講演会を開催して国内の著明な講師を招き、センター職員の栄養に関する知識と意識の向上を図っている。チーム SCRUM を開始して、早くも数ヶ月で術後せん妄が減少するなど効果が得られている。

④食道手術での切除材料を用いて、ハイリスクに至る分子機序解明を行った。加齢性変化等のハイリスク要因はエピジェノミック修飾を介して遺伝子発現の変化をもたらしていると考えられるので、次世代シーケンサーを用いたトランスクリプトーム解析と平行してメチローム解析を施行した。網羅的遺伝子発現解析、DNAメチル化解析データをバイオインフォマティクス解析により統合した結果、食道扁平上皮癌においてはDNAメチル化亢進により正常な重層扁平上皮に発現するデスモソーム関連分子 periplakin (PPL) の発現がエピジェネティックに転写抑制されることを見出した。食道粘膜有棘層に見られるデスモソームが発達した細胞間接着構造は、食物嚥下時等にかかる機械的刺激への耐性に寄与していると考えられているが、PPLを食道扁平上皮癌細胞に強制発現すると、導入前には殆ど見られないデスモソーム様構造が認められる様になり、培養時に細胞が重層化した。細胞外マトリックスへの接着性亢進、移動性低下も同時に認められ、これらのエピジェネティック異常は悪性形質の獲得にも

関与が示された(Otsubo T, Yamada K, Kawamura YI, et al. Cancer Medicine)。さらに、パラフィン切片を用いた後向き検討により、PPL の発現と様々な臨床病理学的因子との関連を指摘でき、学会報告と論文に投稿中である。PPL 遺伝子の DNA メチル化異常は我々の他には報告されていないことから、現在汎用されているメチル化アレイ法で見出されていないエピゲノム異常が次世代シーケンサーを用いた我々の解析方法で新たに見出される可能性は高いと考えられ、更に他の因子についても解析を進め、ハイリスクに関連するエピジェネティック異常を網羅的に探索した結果、現在、PPL 以外の候補因子について、*in vitro* での機能解析と、パラフィン切片を用いた後向き検討が順次進行中であり、新規癌抑制遺伝子が見つかった。

Subject No. : 26 指 117

Title : 代謝・免疫異常に関わる臨床的因子及び組織の遺伝子発現解析による食道手術ハイリスク症例の検討

Researchers : Kazuhiko Yamada, Yuki Kawamura

Key word : Esophageal cancer, high-risk, DNA methylation

Abstract :

①Papers : 20 papers were accepted.

We discussed high-risk patients by esophagectomy. High-risk operation for esophageal cancer were recognized with cardiac, pulmonary, liver cirrhosis, salvage operation (after definitive chemo-radiation therapy). Mori K and Yamada K reported “Landiolol hydrochloride for early postoperative tachycardia after transthoracic esophagectomy”. Landiolol could therefore be an efficient and safe choice for the management of postoperative tachycardia after esophagectomy. Watanabe M and Yamada K reported “Outcomes of lymphadenectomy for lymph node recurrence after esophagectomy or definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus”. Secondary or salvage lymphadenectomy can be performed safely in the selected patients. Secondary lymphadenectomy achieves locoregional disease control and results in a favorable long-term outcome, particularly for cervical node recurrence. Watanabe M and Yamada K reported “Salvage Esophagectomy After Definitive Chemoradiotherapy for Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Who Really Benefits from this High-Risk Surgery?” Based on both short and longterm outcomes, patients with pretreatment or preoperative T1-2 tumors and those with relapse after CR are good candidates for salvage esophagectomy. We examined the methylation status of PPL in ESCC and found abnormal hypermethylation in the promoter region in concordance with decreased mRNA expression levels. Ohtsubo and Kawamura YI reported “Aberrant DNA hypermethylation reduces the expression of the desmosome-related molecule periplakin in esophageal squamous cell carcinoma”. These results first indicate that the downregulation of PPL mediated by DNA hypermethylation, which may play an important role in the loss of ESCC stratification and likely in metastatic phenotype.

②Medical congress : We participated many medical congress about perioperative management for esophagectomy and DNA abnormal hypermethylation in the promoter region in ESCC. We discussed high-risk operation, Clavien-Dindo classification, diabetes mellitus, and liver cirrhosis.

③Medical conference in hospital : We held medical conference for high-risk operation of esophageal cancer. We started a multidisciplinary perioperative care team named Team for Surgical Care, Recovery, Upgrading Management (team SCRUM) in Jan 2016, which aimed at systematic patient care during perioperative period. The introduction of team SCRUM decreased the incidence of postoperative delirium.

Researchers には、分担研究者を記載する。

④Research institute: Ohtsubo and Kawamura et al indicate the methylation status of PPL in ESCC and found abnormal hypermethylation in the promoter region in concordance with decreased mRNA expression levels.

26-27年度

ハイリスク症例の検討と管理、実践

食道癌の病変組織を用いた解析

データの集積からの検討
ハイリスクカンファ
周術期治療チーム

(山田、前原、岡本、秋山、小島、横井、猪狩、峯)

ハイリスク食道癌における
増殖・分化シグナル異常
(河村)

異常を惹起するメカニズム解析
影響を受ける因子の解析

異常細胞の同定・機能解析
網羅的ゲノム・エピゲノム解
析

病態のメカニズム解明

病態の分子メカニズム解明

27-28年度

ハイリスク症例の臨床的、基礎的なデータから
(河村・山田)

臨床情報との関連性
同一患者の生検を用いた経時的・比較解析

【28年度の達成状況】

- ・ チーム医療の実践・症例検討
- ・ 検体を用いた分子生物学的解析結果を、症例のデータベースを利用して検証

ハイリスク食道癌の周術期管理の向上、予後向上

27指117：代謝・免疫異常に関わる臨床的及び組織の遺伝子発現解析による 食道手術ハイリスク症例の検討（主任研究者：食道外科 山田和彦）

- 1) 食道癌手術の周術期の成績に関連する因子を、特に全身合併症を有する症例を対象として後ろ向きに検討
 - 全体のハイリスク症例でのリスク評価、手術術式などの選択、管理
 - 個別の全身合併症(糖尿病、肝疾患、精神疾患、感染症、術後せん妄、栄養療法、サルコペニア等)に関わる問題
- 2) 糖尿病合併症例の周術期管理における人工膵臓療法の導入
 - 周術期の血糖管理の重要性を再認識した上で、人工膵臓を用いた食道切除後の周術期管理を行い、そのマネジメントは1冊の著書となり、発刊された(人工膵臓マニュアル 診断と治療社出版、2017年)
- 3) 周術期治療チームをパラメディカルまで拡大結成、SCRUMの運用
 - チームカンファレンスの開催
 - 食道癌手術後の嚥下について(リハビリテーション部門との連携)
 - 術後の食事開始後の栄養内容に関して2パターンの食事内容を開始して検討
 - 術後せん妄の解析と新たなせん妄に対するプログラムの導入へ(AMED参加予定)

→ 主任研究者自ら栄養サポートチーム(NST)に入り 栄養指導を実施

チーム医療の推進 (SCRUM)

食道がんの外科治療を
これから受ける方のために



Team SCRUM
(チーム スクラム)

Team for Surgical Care, Recovery, Upgrading
Management
(手術患者の回復を促進させるケアプログラム)

国立国際医療研究センター
周術期治療チーム
(SCRUM)

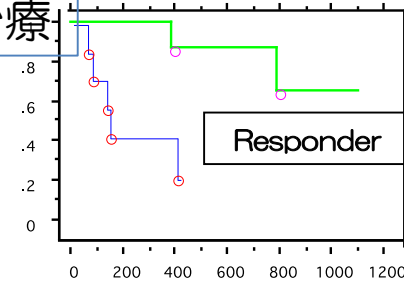
2016.4.1
NOGM 1.2版



		2013-2015 (n=86)	SCRUM (n=13)	p値
縫合不全	あり	8	2	0.49
	なし	78	13	
重症肺炎	あり	23	2	0.13
	なし	63	11	
せん妄	あり	55	3	<0.01
	なし	31	10	

チーム医療を導入
することで合併症
が減少する

cT4食道癌に対する治療



p<0.05

肝疾患を有する食道切除のリスク

Factors	Uni-	Odds	95% CI	Multi-
pulmonary	<0.01	0.36	0.25—0.52	0.68
Liver disease	<0.01	0.35	0.16—0.75	0.06
DM	<0.01	2.56	1.51—4.34	<0.01
PS \geq 1	<0.01	2.45	1.58—3.78	<0.01
Ope time	0.01	1.11	1.04—1.20	<0.01
decade	<0.01	0.36	0.25—0.52	<0.01
NAC	<0.01	0.54	0.36—0.86	0.33

糖尿病を有する食道切除のリスク

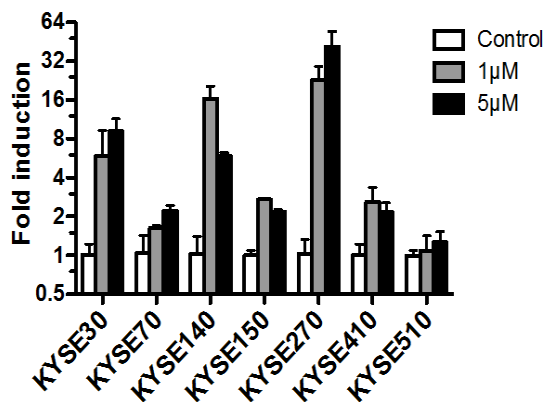
		DM+ α (n=18)	others(n=46)	p value
All complication	yes/no	11/7	18/28	0.11
leakage	yes/no	4/14	2/44	<0.03
pulmonary infection	yes/no	4/14	8/38	0.65
infection	yes/no	9/9	17/31	0.28
More than C-D IIIb	yes/no	2/16	8/40	0.65
C-D V	yes/no	1/17	1/46	0.44

論文

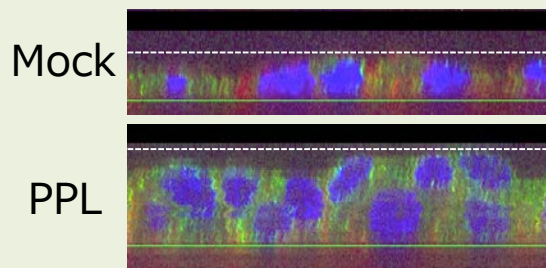
論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Long-term outcome of esophagectomy for primary malignant melanoma of the esophagus: a single-institute retrospective analysis	K. Harada, S. Mine, K. Yamada, H. Shigaki, S. Oya, H. Baba, M. Watanabe	Disease of Esophagus	29	2016
Thoracic Lymph Node Involvement in Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction and Lower Esophageal Squamous Cell Carcinoma Relative to the Location of the Proximal End of the Tumor	Shinji Mine, Takeshi Sano, Naoki Hiki, Kazuhiko Yamada, Toshiyuki Kosuga, Souya Nunobe, Hironobu Shigaki, and Toshiharu Yamaguchi	Ann Surg Oncol	21	2014
Landiolol hydrochloride for early postoperative tachycardia after transthoracic esophagectomy	Kazuhiko Mori • Kazuhiko Yamada • Takashi Fukuda • Takashi Mitsui • Takayuki Kitamura • Daisuke Yamaguchi • Jiro Ando • Ikuro Wada • Sachiyo Nomura • Nobuyuki Shimizu • Yasuyuki Seto	Surg Today	44	2014
Intussusception causing postoperative intestinal obstruction following free jejunum transfer in adults: two case reports and review of the literature	A. Matsumoto, M. Watanabe, H. Shigaki, Y. Okumura, K. Nishida, S. Mine, K. Yamada, K. Yanaga, T. Sano	Surgical Case Reports	published	2014
Salvage Esophagectomy After Definitive Chemoradiotherapy for Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Who Really Benefits from this High-Risk Surgery?	Masayuki Watanabe, Shinji Mine, Koujiro Nishida, Kazuhiko Yamada, Hironobu Shigaki, Akira Matsumoto, and Takeshi Sano	Ann Surg Oncol	published	2015
Outcomes of lymphadenectomy for lymph node recurrence after esophagectomy or definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus	Masayuki Watanabe • Shinji Mine • Kazuhiko Yamada • Hironobu Shigaki • Yoshifumi Baba • Naoya Yoshida • Kiyoshi Kajiyama • Noriko Yamamoto • Takeshi Sano • Hideo Baba	Gen Thorac Cardiovasc Surg	62	2014
Oesophageal cancer with an aberrant right subclavian artery accompanied by a thoracic duct anomaly	Shuichiro Oyaa, Shinji Minea, Masayuki Watanabe and Kazuhiko Yamada	European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	published	2015
Aberrant DNA hypermethylation reduces the expression of the desmosome-related molecule periplakin in esophageal squamous cell carcinoma.	Otsubo T, Hagiwara T, Tamura-Nakano M, Sezaki T, Miyake O, Hinohara C, Shimizu T, Yamada K, Dohi T, Kawamura YI.	Cancer Medicine	4	2015
Retrotransposition of long interspersed nucleotide element-1 is associated with colitis but not tumors in a murine colitic cancer model.	Otsubo T, Hagiwara T, Okamura T, Ishizaka Y, Kawamura YI, Dohi T.	PLOS ONE	10	2015
Therapeutic adenoviral gene transfer of a glycosyltransferase for prevention of peritoneal dissemination and metastasis of gastric cancer.	Kawamura YI, Adachi Y, Curiel DT, Kawashima R, Kannagi R, Nishimoto N and Dohi T.	Cancer Gene Ther	21	2014
The epigenetic regulator Uhrf1 facilitates functional expansion of colonic regulatory T cells.	Obata Y, Furusawa Y, Endo TA, Sharif J, Takahashi D, Onawa S, Fujimura Y, Takahashi M, Ikawa T, Otsubo T, Kawamura YI, Dohi T, Tajima S, Ohara O, Hori S, Ohno H, Koseki H, Hase K.	Nature Immunology	15	2014
Pathological activation of canonical nuclear-factor κB by synergy of tumor necrosis factor α and TNF-like weak inducer of apoptosis in mouse acute colitis.	Dohi T, Kawashima R, Kawamura YI, Otsubo T, Hagiwara T, Amatucci A, Michaelson J, Burkly LC.	Cytokine	69	2014
重度心合併症を有する食道切除術の管理	荒武俊伍、山田和彦、日野原千速、新里陽、森村隼人、橋本政典、矢野秀朗	日本臨床外科学会誌	76	2015
食道手術一合併症対処の各施設の工夫—反回神経麻痺 臨床解剖の理解と合併症の対応	山田和彦、山田純、藤谷順子、山内典恵、山田二郎、峯真司	手術	69	2015
Fatty acids in high-fat diet potentially induce gastric parietal-cell damage and metaplasia in mice.	Hirata Y, Sezaki T, Tamura-Nakano M, Oyama C, Hagiwara T, Ishikawa T, Sezaki T, Fukuda S, Yamada K, Higuchi K, Dohi T, Kawamura YI.	J Gastroenterology	Epub	2016
Telomere Visualization in Tissue Sections using Pyrrole-Imidazole Polyamide Probes.	Sasaki A, Ide S, Kawamoto Y, Bando T, Murata Y, Shimura M, Yamada K, Hirata A, Nokihara K, Hirata T, Sugiyama H, Maeshima K.	Scientific Reports	Epub	2016
【イラストで学ぶ消化器外科再建法のすべて】 食道 胃管再建 細径胃管	山田 和彦, 野原 京子, 相馬 大介, 山下 智	外科	78	2016
頸部郭清	山田和彦	がん研スタイル 癌の標準手術 食道癌, メジカルビュー社		2016
経裂孔的下部食道切除	山田和彦	がん研スタイル 癌の標準手術 食道癌, メジカルビュー社		2016
再建胃管癌の手術	山田和彦	がん研スタイル 癌の標準手術 食道癌, メジカルビュー社		2016

食道扁平上皮癌の網羅的解析により、デスモソーム関連PPL分子のメチル化異常による発現低下を初めて見いだした。更なる*in vitro*、*in vivo* 解析より、PPL発現により形成されたデスモソームが細胞の重層および増殖の足場として機能していることが明らかになった。

食道癌細胞株のDNAメチル化阻害剤処理によるPPL発現の回復



PPL強制発現により細胞重層が認められた

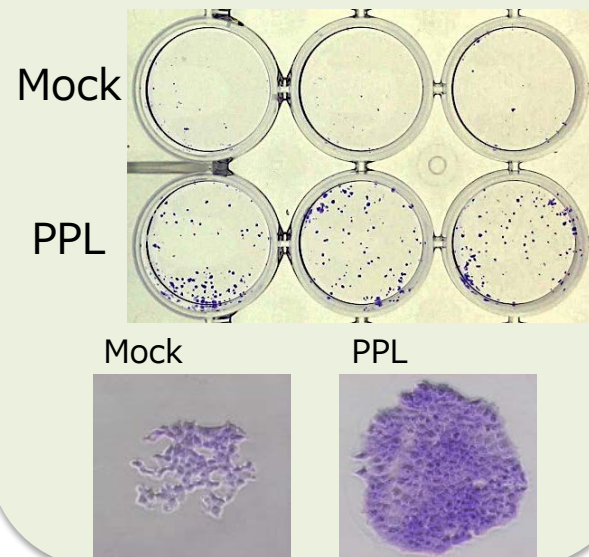


PPL (green)

F-actin (red)

DAPI (blue)

PPL強制発現によりコロニーフォーメーション能が亢進した



Mock

PPL

Mock

PPL

食道扁平上皮癌におけるDNAメチル化異常によるデスモゾーム蛋白PPLの発現の低下

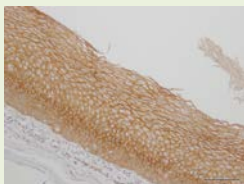
Aberrant DNA hypermethylation reduces the expression of the desmosome-related molecule periplakin in esophageal squamous cell carcinoma.

Otsubo T, Hagiwara T, Tamura-Nakano M, Sezaki T, Miyake O, Hinohara C, Shimizu T, Yamada K, Dohi T, Kawamura YI. *Cancer Medicine*, 4: 415-425, 2015 (論文報告済み)

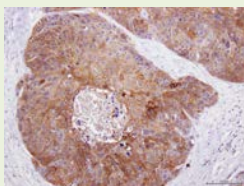
多数の手術検体を用いてPPL発現と臨床病理学的因子との関連を解析した結果、**PPL発現**と**プロモーター領域のDNAメチル化**が各々独立して**予後不良と関連**することを見出し、論文投稿中である。

手術切除標本における
PPLの発現解析

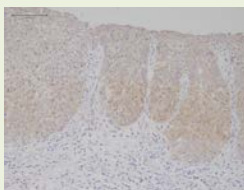
正常上皮



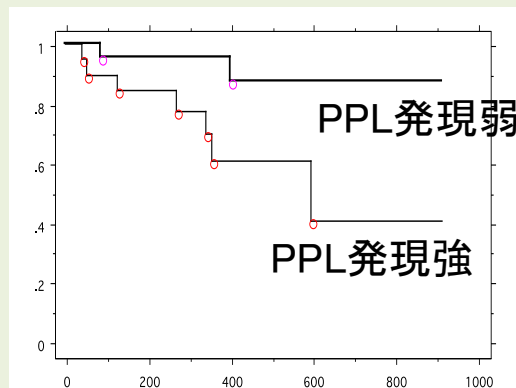
強陽性



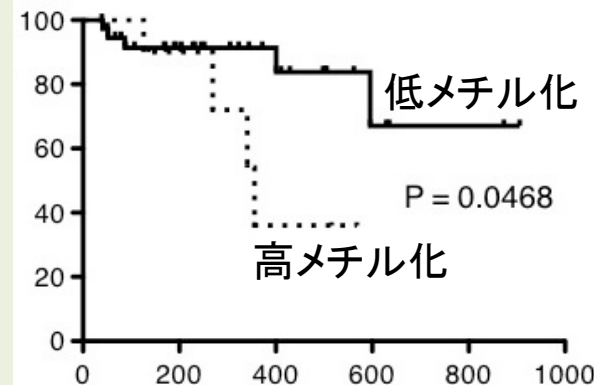
弱陽性



PPL発現と周術期予後との関連



PPL遺伝子プロモーター
領域のメチル化と予後



外科切除標本のPPL染色またはDNAメチル化解析により予後を予測できる可能性が示された

食道扁平上皮癌におけるデスモゾーム蛋白PPLは病期および予後と関連する

Expression of the desmosome-related molecule periplakin is associated with advanced stage and poor prognosis of esophageal squamous cell carcinoma.

Yamada K, Hagiwara T, Sezaki T, Hirata Y, Igari T, Yokoi C, Nohara K, Yamashita S, Dohi T, Kawamura YI. *Submitted for publication* (論文投稿中)

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：26指_117

研究課題名：代謝・免疫異常に関わる臨床的因子及び組織の遺伝子発現解析による食道手術ハイリスク症例の検討

主任研究者名：山田和彦

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Long-term outcome of esophagectomy for primary malignant melanoma of the esophagus: a single-institute retrospective analysis	K. Harada, S. Mine, K. Yamada, H. Shigaki, S. Oya, H. Baba, M. Watanabe	Disease of Esophagus	29	2016
Telomere Visualization in Tissue Sections using Pyrrole-Imidazole Polyamide Probes.	Sasaki A, Ide S, Kawamoto Y, Bando T, Murata Y, Shimura M, Yamada K, Hirata A, Nokihara K, Hirata T, Sugiyama H, Maeshima K .	Scientific Reports	Epub	2016
Salvage Esophagectomy After Definitive Chemoradiotherapy for Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Who Really Benefits from this High-Risk Surgery?	Masayuki Watanabe., Shinji Mine, Koujiro Nishida, Kazuhiko Yamada, Hironobu Shigaki, Akira Matsumoto, and Takeshi Sano	Ann Surg Oncol	published	2015
Oesophageal cancer with an aberrant right subclavian artery accompanied by a thoracic duct anomaly	Shuichiro Oyaa,b, Shinji Minea,* , Masayuki Watanabea and Kazuhiko Yamada	European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	published	2015
Thoracic Lymph Node Involvement in Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction and Lower Esophageal Squamous Cell Carcinoma Relative to the Location of the Proximal End of the Tumor	Shinji Mine, Takeshi Sano, Naoki Hiki, Kazuhiko Yamada, Toshiyuki Kosuga, Souya Nunobe, Hironobu Shigaki, and Toshiharu Yamaguchi	Ann Surg Oncol	21	2014

研究発表及び特許取得報告について

<p>Landiolol hydrochloride for early postoperative tachycardia after transthoracic esophagectomy</p>	<p>Kazuhiko Mori • Kazuhiko Yamada • Takashi Fukuda • Takashi Mitsui • Takayuki Kitamura • Daisuke Yamaguchi • Jiro Ando • Ikuo Wada • Sachiyo Nomura • Nobuyuki Shimizu • Yasuyuki Seto</p>	<p>Surg Today</p>	<p>44</p>	<p>2014</p>
<p>Intussusception causing postoperative intestinal obstruction following free jejunum transfer in adults: two case reports and review of the literature</p>	<p>A. Matsumoto, M. Watanabe, H. Shigaki, Y. Okumura, K. Nishida, S. Mine, K. Yamada, K. Yanaga, T.Sano</p>	<p>Surgical Case Reports</p>	<p>published</p>	<p>2014</p>
<p>Outcomes of lymphadenectomy for lymph node recurrence after esophagectomy or definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus</p>	<p>Masayuki Watanabe • Shinji Mine • Kazuhiko Yamada • Hironobu Shigaki • Yoshifumi Baba • Naoya Yoshida • Kiyoshi Kajiyama • Noriko Yamamoto • Takeshi Sano • Hideo Baba</p>	<p>Gen Thorac Cardiovasc Surg</p>	<p>62</p>	<p>2014</p>
<p>Fatty acids in high-fat diet potentially induce gastric parietal-cell damage and metaplastia in mice.</p>	<p>Hirata Y, Sezaki T, Tamura- Nakano M, Oyama C, Hagiwara T, Ishikawa T, Sezaki T, Fukuda S, Yamada K, Higuchi K, Dohi T, Kawamura YI.</p>	<p>J Gastroenterology</p>	<p>doi: 10.1007/s0053 5-016-1291-0</p>	<p>2016</p>

研究発表及び特許取得報告について

<p>Induction of IFN13 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: a new potential target for HBV infection.</p>	<p>Murata K, Asano M, Matsumoto A, Sugiyama S, Nishida N, Tanaka E, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N, Shirasaki T, Honda M, Kaneko S, Gatanaga H, Oka S, Kawamura YI, Dohi T, Syuno Y, Yano H, Mizokami M.</p>	<p>Gut</p>	<p>doi: 10.1136/gutjnl-2016-312653</p>	<p>2016</p>
<p>Aberrant DNA hypermethylation reduces the expression of the desmosome-related molecule periplakin in esophageal squamous cell carcinoma.</p>	<p>Otsubo T, Hagiwara T, Tamura-Nakano M, Sezaki T, Miyake O, Hinohara C, Shimizu T, Yamada K, Dohi T, Kawamura YI.</p>	<p>Cancer Medicine</p>	<p>4</p>	<p>2015</p>
<p>Retrotransposition of long interspersed nucleotide element-1 is associated with colitis but not tumors in a murine colitic cancer model.</p>	<p>Otsubo T, Hagiwara T, Okamura T, Ishizaka Y, Kawamura YI, Dohi T.</p>	<p>PLOS ONE</p>	<p>10</p>	<p>2015</p>
<p>Therapeutic adenoviral gene transfer of a glycosyltransferase for prevention of peritoneal dissemination and metastasis of gastric cancer.</p>	<p>Kawamura YI, Adachi Y, Curiel DT, Kawashima R, Kannagi R, Nishimoto N and Dohi T.</p>	<p>Cancer Gene Ther</p>	<p>21</p>	<p>2014</p>
<p>The epigenetic regulator Uhrf1 facilitates functional expansion of colonic regulatory T cells.</p>	<p>Obata Y, Furusawa Y, Endo TA, Sharif J, Takahashi D, Onawa S, Fujimura Y, Takahashi M, Ikawa T, Otsubo T, Kawamura YI, Dohi T, Tajima S, Ohara O, Hori S, Ohno H, Koseki H, Hase K.</p>	<p>Nature Immunology</p>	<p>15</p>	<p>2014</p>

研究発表及び特許取得報告について

Pathological activation of canonical nuclear-factor κ B by synergy of tumor necrosis factor α and TNF-like weak inducer of apoptosis in mouse acute colitis.	Dohi T, Kawashima R, Kawamura YI, Otsubo T, Hagiwara T, Amatucci A, Michaelson J, Burkly LC.	Cytokine	69	2014
重度心合併症を有する食道切除術の管理	荒武俊伍、山田和彦、日野原千速、新里陽、森村隼人、橋本政典、矢野秀朗	日本臨床外科学会誌	76	2015
食道手術一合併症対処の各施設の工夫—反回神経麻痺 臨床解剖の理解と合併症の対応	山田和彦、山田純、藤谷順子、山内典恵、田山二郎、峯真司	手術	69	2015
【イラストで学ぶ消化器外科再建法のすべて】食道 胃管再建 細径胃管.	山田 和彦, 野原京子, 相馬 大介, 山下 智	外科	78	2016
頸部郭清	山田和彦	がん研スタイル 癌の標準手術 食道癌, メジカルレビュー社		2016
経裂孔的下部食道切除	山田和彦	がん研スタイル 癌の標準手術 食道癌, メジカルレビュー社		2016
再建胃管癌の手術	山田和彦	がん研スタイル 癌の標準手術 食道癌, メジカルレビュー社		2016

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Aberrant DNA methylation of a desmosome-related molecule in esophageal squamous cell carcinoma.	Hagiwara T, Otsubo T, Tamura-Nakano M, Yamada K, Hinohara C, Miyake O, Shimizu T, Dohi T, Kawamura YI.	第87回日本生化学会大会	京都	2014年9月
Sialic-acid-binding Ig-like lectins, potential peripheral markers for mucosal damage of inflammatory bowel disease.	Kawamura YI, Maeyashiki C, Hagiwara T, Otsubo T, Akiyama J, Dohi T.	United European Gastroenterology 2014	Vienna	2014年10月

研究発表及び特許取得報告について

<p>食道切除・再建術におけるリスク評価と治療成績向上に向けた対策 Clavien-Dindo分類を用いたハイリスク食道切除症例とは？</p>	<p>山田 和彦, 峯 真司, 山澤 邦宏, 三宅 大, 矢野 秀朗, 清水 利夫, 渡邊 雅之, 比企 直樹, 佐野 武, 山口 俊晴</p>	<p>第69回日本消化器外科学会総会</p>	<p>福島</p>	<p>2014年7月</p>
<p>糖尿病の存在と食道癌手術の影響</p>	<p>山田 和彦, 峯 真司, 渡邊 雅之, 大矢 周一郎, 志垣 博信, 日野原 千速, 三宅 大, 山澤 邦宏, 矢野 秀朗, 清水 利夫</p>	<p>第68回日本食道学会</p>	<p>東京</p>	<p>2014年7月</p>
<p>術前肝疾患の存在と食道癌手術の影響</p>	<p>山田 和彦, 峯 真司, 渡邊 雅之, 大矢 周一郎, 志垣 博信, 日野原 千速, 三宅 大, 山澤 邦宏, 矢野 秀朗, 橋本政典</p>	<p>第67回日本胸部外科学会</p>	<p>福岡</p>	<p>2014年10月</p>
<p>胸腔鏡下食道切除におけるポータブル型胸腔ドレナージ（トパーズThopaz）の使用経験</p>	<p>山田 和彦, 日野原 千速, 新里陽, 山田 玲央, 山澤 邦宏, 三宅 大, 三原 史規, 合田 良政, 須田 竜一郎, 黒川 敏昭, 山田 純, 枝元 良広, 徳原 真, 橋本 政典, 矢野 秀朗</p>	<p>第27回日本内視鏡外科学会総会</p>	<p>盛岡</p>	<p>2014年11月</p>
<p>集中治療室における食道癌切除後のポータブル型胸腔ドレナージ(トパーズThopaz)の使用</p>	<p>山田 和彦, 日野原 千速, 新里陽, 荒竹 俊伍, 森村 隼人, 山田 玲央, 山澤 邦宏, 三宅 大, 三原 史規, 合田 良政, 須田 竜一郎, 黒川 敏昭, 山田 純, 枝元 良広, 徳原 真, 橋本 政典, 矢野 秀朗</p>	<p>第76回臨床外科学会総会</p>	<p>福島</p>	<p>2014年11月</p>
<p>Salvage lymphadenectomy after definitive chemo-radiation therapy</p>	<p>K. Yamada, S. Mine, M. Watanabe, S. Oya, H. Shigaki, K. Yamasawa, C. Hinohara, O. Miyake, M. Hashimoto, H. Yano, T. Shimizu</p>	<p>14th International Society of Disease of Esophagus</p>	<p>バンクーバー</p>	<p>2014年10月</p>

研究発表及び特許取得報告について

Intestinal mucosal injury induced by anti-cancer agents is mediated by TWEAK/Fn14 and IL-13.	Sezaki T, Hirata Y, Kawamura YI, Dohi T.	第43回日本免疫学会総会	京都	2014年12月
Survey and reporting system for patient safety at Gastrointestinal Surgical ward in Japan	K. Yamada, C. Yokoi, M. Takamoto, T. Fukaya, K. Doi, S. Mutsumi, Y. Hiroi, S. Minowada	第4回国際医療安全学会(4th IARMM)	ウィーン	2015年9月
Perioperative management of esophagectomy with liver disease	K. Yamada, J. Yamada, K. Nohara, S. Yamashita, S. Mine, M. Watanabe, H. Yano, M. Hashimoto	26th The European Society for Disease of the Esophagu	ストックホルム	2015年11月
根治的化学放射線療法後の高度狭窄、瘻孔に対する食道バイパス手術の成績	山田 和彦, 山田 純, 望月 理玄, 山田 玲央, 橋本 政典, 矢野 秀朗, 志垣 博信, 峯 真司, 渡邊 雅之, 瀬戸 泰之	第69回日本食道学会	横浜	2015年7月
食道扁平上皮癌でのデスモソーム関連分子 periplakinとDNAメチル化異常について	山田 和彦, 河村 由紀, 萩原 輝記, 大坪 武史, 中野 美和[田村], 瀬崎 拓人, 土肥 多恵子, 枝元 良広, 橋本 政典, 矢野 秀朗	第70回日本消化器外科学会総会	浜松	2015年7月
消化器外科領域における医療安全の状況	山田 和彦, 山田 純, 野原 京子, 山下 智, 矢野 秀朗, 橋本 政典, 六ツ見 しのぶ, 廣井 透雄, 蓑和田 滋, 岡本 竜哉	第69回国立病院総合医学会総会	札幌	2015年10月
高齢者・認知症患者に対する外科治療精神疾患を有する上部消化管手術	山田 和彦, 山田 純, 野原 京子, 山下 智, 荒武 俊吾, 山田 玲央, 枝元 良広, 徳原 真, 橋本 政典, 矢野 秀朗	第76回日本臨床外科学会	福岡	2015年11月

研究発表及び特許取得報告について

Expression of the desmosome-related molecule periplakin in esophageal squamous cell carcinoma	Yamada K and Kawamura YI.	15th International Society of Disease of Esophagus	シンガポール	2016年7月
Perioperative nutritional support of palliative esophageal bypass surgery.	Nakamura M, Yamada K, Nohara K, Yamada J, Yamashita S.	15th International Society of Disease of Esophagus	シンガポール	2016年7月
Salvage lymphadenectomy for lymph node recurrence after definitive chemo-radiotherapy.	Harino T, Yamada K, Nohara K, Yamashita S, Yamada J, Igari T.	15th International Society of Disease of Esophagus	シンガポール	2016年7月
Incidence of tachycardia after esophageal cancer surgery in the cases with using β 1-selective β blockade	Henmi K, Yamada J, Nohara K, Yamashita S, Yamada K.	15th International Society of Disease of Esophagus	シンガポール	2016年7月
Postoperative Delirium in Patients after esophagectomy.	Yamashita S, Yamada K, Nohara K, Yamada J, Okamoto T, Henmi K, Tokuhara M, Edamoto Y, Hashimoto M, Yano H.	15th International Society of Disease of Esophagus	シンガポール	2016年7月
Integrative analysis of methylome and transcriptome detected loss of Rh type C-glycoprotein in esophageal squamous cell carcinoma.	Shiba D, Yamada K, Nohara K, Yamada J, Yamashita S, Yokoi C, Igari T, Hagiwara T, Dohi T, Kawamura Y.	15th International Society of Disease of Esophagus	シンガポール	2016年7月
Conventional continuous insulin infusion therapy of perioperative management after esophagectomy.	Yamada K, Nohara K, Soma D, Yamashita S, Okamoto T.	24th UEG week,	ウィーン	2016年10月
The utility of ^{11}C -4DST PET compared of ^{18}F -FDG PET in esophageal cancer.	Yamada K, Minamimoto R, Hotta M, Nohara K, Soma D, Yamashita S, Yokomizo Y, Yokoi C, Igari T.	27th European Society of Disease of Esophagus	ミュンヘン	2016年12月

研究発表及び特許取得報告について

<p>PRS27 is downregulated in esophageal squamous cell carcinoma in association with aberrant DNA hypermethylation.</p>	<p>Sugimoto T, Hagiwara T, Yamada K, Oyama C, Tamura-Nakano M, Nohara K, Soma D, Yamashita S, Shiba D, Igari T, Yokoi C, Dohi T, Kawamura Y.</p>	<p>27th European Society of Disease of Esophagus</p>	<p>ミュンヘン</p>	<p>2016年12月</p>
<p>食道癌における網羅的メチル化解析より見出されたデスモソーム関連分子periplakinと臨床病理学的検討.</p>	<p>山田 和彦, 河村 由紀, 山田 純, 野原 京子, 山下 智, 萩原 輝記, 大坪 武史, 中野 美和 [田村], 瀬崎 拓人, 土肥 多惠子, 枝元 良広, 徳原 真, 橋本 政典, 矢野 秀朗</p>	<p>第116回日本外科学会</p>	<p>大阪</p>	<p>2016年4月</p>
<p>デスモソーム関連分子であるperiplakinの発現は予後不良因子になる DNAメチル化と免疫染色での検討.</p>	<p>山田 和彦, 河村 由紀, 萩原 輝記, 土肥 多惠子, 猪狩 亨, 山田 純, 野原 京子, 山下 智, 橋本 政典, 矢野 秀朗.</p>	<p>第71回日本消化器外科学会</p>	<p>徳島</p>	<p>2016年7月</p>
<p>食道癌における血液および毛髪でのCDDP濃度に関する検討.</p>	<p>山田 和彦, 志村 まり, 山田 純, 野原 京子, 山下 智, 横井 千寿, 猪狩 亨, 橋本 政典, 矢野 秀朗, 飯田 豊</p>	<p>第70回日本食道学会</p>	<p>東京</p>	<p>2016年7月</p>
<p>食道扁平上皮癌におけるデスモソーム関連分子periplakinの発現は予後不良と関連する.</p>	<p>河村 由紀, 山田 和彦, 猪狩 亨, 土肥 多惠子</p>	<p>第75回日本癌学会</p>	<p>横浜</p>	<p>2016年10月</p>
<p>食道扁平上皮癌のメチロームおよびトランスクリプトーム統合解析により見出されたnon-specific cytotoxic cell receptor protein 1遺伝子の細胞増殖抑制機能.</p>	<p>稲塚 歩佳, 萩原 輝記, 山田 和彦, 瀬崎 拓人, 猪狩 亨, 横井 千寿, 相馬 大介, 野原 京子, 山下 智, 土肥 多惠子, 河村 由紀</p>	<p>第39回日本分子生物学会</p>	<p>横浜</p>	<p>2016年12月</p>

研究発表及び特許取得報告について

食道癌における縦隔との連続性を意識した頸部郭清	山田 和彦, 野原 京子, 相馬 大介, 山下 智, 横溝 悠里子, 枝元 良広, 徳原 真, 矢野 秀朗, 橋本 政典	第78回日本臨床外科学会	東京	2016年11月
食道癌手術に対するチーム医療の介入による短期成績	山田 和彦, 野原 京子, 相馬 大介, 山下 智, 横溝 悠里子, 大橋 恵里, 岡本 竜哉, 前原 康宏, 橋本 政典	第70回国立病院医会	沖縄	2016年11月
食道切除後の腸瘻抜去におけるプレアルブミン値の有用性について	山田和彦、野原京子、相馬大介、山下智、大橋恵理、月永暁裕、藤谷順子、岡本竜哉、橋本政典、矢野秀朗	第32回日本静脈経腸栄養学会	岡山	2017年2月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。
 ※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと