

課題番号 : 29指1019  
研究課題名 : 食道手術ハイリスク群の術前診断と周術期マネジメント法の開発  
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、学会発表：関連したデータの一部は基礎研究や臨床課題で学会報告や論文されている（計 15 本）。周術期治療チーム医療介入を行なった食道手術症例について、周術期管理の解析を行っている。特に高齢（原ら 2017）、糖尿病（2017 山下ら）、特殊な感染症（HIV、結核）や精神疾患等の合併症を有する症例での成績と術後合併症（逸見ら、相馬ら）の関連を検討した報告がなされている。糖尿病合併症例の術後の血糖管理に関しては 2016 年 6 月より人工膵臓の運用を開始して、スタッフの教育、マネジメント法の確立を行い、人工膵臓マニュアル（2017 山田ら編）を刊行することができた。引き続き周術期データとの関連について検討している。
- ② 周術期治療チームの稼働：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、開催してきた。昨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 SCRUM (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) を結成して、さまざまな職種を交えたチームでの効率的で効果的な術前評価・術前教育・術後管理ができるチーム医療を行っており、今後も発展すると予想される。山下らは食道切除後のせん妄の発生要因やその対策についても有意なデータを出した。相馬らはサルコペニアに関する周術期合併症や予後への影響を指摘した。
- ③ 食道手術だけでなく、他臓器における切除材料を用いて、ハイリスクに至る分子機序解明を行っている。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、パラフィン切片を用いた後ろ向き検討により、PPL の発現と予後や病期との間に関連が認められることが判明した (Yamada K et al. Translational Cancer Res 2018)。さらに PPL 以外にも新規候補分子が見つかり、KKL-13 (Nohara K et al. General Thoracic and Cardiovascular Surgery 2018)、CSTA (Shiba et al, in press Medicine 2018) についてはパラフィン切片を用いた後ろ向き検討を行った。PPL、KKL-13、CSTA 発現と病期や予後との関連を指摘し、臨床病理学的因子との関連について論文報告を行った。

Subject No. : 29 指 1019

Title : Preoperative risk assessment and perioperative management of high-risk group in esophagectomy

Researchers : Kazuhiko Yamada, Yuki I. Kawamura

Key word : Esophageal cancer, high risk, DNA methylation

Abstract :

In 2016 Jan, we introduced a multidisciplinary perioperative management team in the Surgical Care, Recovery, Up-grading Management (SCRUM) to improve short-term outcomes after esophagectomy. We examined the relation between high risk in esophagectomy and older age, diabetes mellitus, arrhythmia, sarcopenia and poor nutrition. We have reported as results of our study on perioperative management and preoperative assessment of high risk cases for esophagectomy at many congresses, and finally made 15 papers.

Our previous report showed that periplakin (PPL), a member of the plakin family of proteins, was expressed in all the normal esophageal squamous cells, except the Ki67<sup>+</sup> basal cell layer; however, PPL-negative cells were observed in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) tissue samples and the proportion of PPL-positive areas in tumors showed considerable variation. In this study, we analyzed the relationships between PPL expression in tumors and the clinicopathological features of ESCC. In conclusion, PPL expression was generally reduced in ESCC compared with paired non-cancer tissue; however, relatively high levels of PPL expression in tumors correlated with tumor progression, lymph node metastasis, advanced stage cancer, and a poor prognosis (Yamada K and Kawamura YI et al, 2018).

Our previous differential transcriptome analysis between a paired specimen of normal and esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) tissues found aberrant expression of kallikrein-related peptidase 13 (KLK13) in tumors. In this study, we evaluated the expression of KLK13 in many ESCC cases in relation with clinical features, and the prognosis. In conclusion, relatively high levels of KLK13 expression in ESCC were associated with cell proliferation and correlated with tumor progression, advanced cancer stage, and poor prognosis (Nohara K, Yamada K, and Kawamura YI et al, 2018).

# 29指1019：食道手術ハイリスク群の術前診断と周術期マネジメント法の開発 (主任研究者：食道胃外科 山田和彦)

## 29年度の達成状況

平成29年度

1. 周術期治療チーム(SCRUM)によるチーム医療の実践とエビデンスの蓄積、周術期マネジメント法の確立

周術期治療チーム(SCRUM)による医療介入データの蓄積。

人工膵臓に関するエビデンス形成。

2. 周術期ハイリスク関連分子の同定

順調に検体を集積し、生検については目標症例数50を達成した。

トランスクリプトーム解析を行い、バイオインフォ解析中。

3. 周術期ハイリスク関連分子の多検体を用いた検証と分子メカニズム解析

手術切除標本を用いた後向き検討により、予後と関連する分子PPLおよびKLK13を見出し、報告した。

4. 他臓器におけるハイリスク関連分子の検証と分子メカニズム解析

食道癌ハイリスク分子の機能を膵癌細胞株に遺伝子導入して検討。

癌幹細胞マーカーの発現制御に関わる分子であることを見出した。

平成30年度

周術期治療チーム(SCRUM)による医療介入データと周術期成績の解析

術後せん妄、サルコペニアに関するエビデンスの形成

手術標本、術前診断時の生検(目標50症例)、血清検体の収集

網羅的遺伝子発現解析・エピゲノム解析

周術期ハイリスクと関連する分子の同定

新規ハイリスク関連分子の発現ならびにエピゲノム変化と周術期合併症の有無・予後等との関連を検証

新規ハイリスク関連分子の *in vitro*、*in vivo*メカニズム解析

膵癌、泌尿器悪性腫瘍における有用性を後向きに検証

新規ハイリスク関連分子の発現を膵癌、泌尿器悪性腫瘍で検証

エビデンスに基づいた周術期マネジメント法の確立

# 29指1019：食道手術ハイリスク群の術前診断と周術期マネージメント法の開発 (主任研究者：食道胃外科 山田和彦)

## 論文業績

Expression of the desmosome-related molecule periplakin is associated with advanced stage and poor prognosis of esophageal squamous cell carcinoma.	Yamada K, Kawamura YI.et al.	Translational Cancer Res	7: 79-87	2018
DNA hypermethylation and silencing of PITX1 correlated with advanced stage and poor postoperative prognosis of esophageal squamous cell carcinoma	Otsubo T, Yamada K, Kawamura YI. et al.	Oncotarget	doi.org/10 .18632	2017
Clinicopathological significance of cystatin A expression in progression of esophageal squamous cell carcinoma	Shiba D, Yamada K, Kawamura YI. et al.	Medicine	97:e0357	2018
Expression of kallikrein-related peptidase 13 is associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma	Nohara K, Yamada K, Kawamura YI. et al.	General Thoracic and Cardiovascular Surgery	66:351- 357	2018
人工膵臓 取り扱いマニュアル	山田和彦、中條大 輔著	診断と治療社		2017
【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 和彦ら	外科	78:1262- 1265	2016

29指1019：食道手術の周術期管理法の開発  
(分担研究者：食道胃外科 山田和彦)

周術期治療チーム(SCRUM)によるチーム医療の実践と  
エビデンスの蓄積：29年度の達成状況



■ 人工膵臓に関するエビデンス形成  
■ サルコペニアと呼吸器合併症との  
関連について論文投稿(revise中)

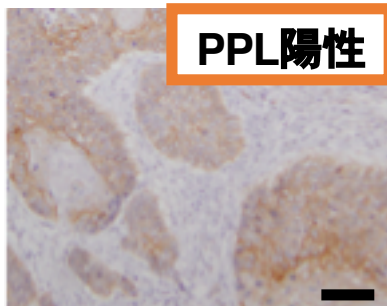
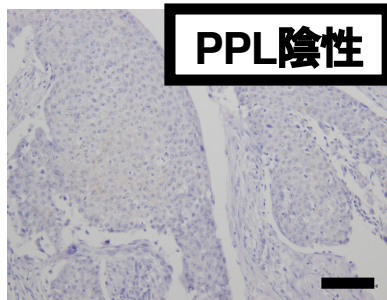
29指1019：食道手術の周術期管理法の開発  
(分担研究者：食道胃外科 山田和彦)

周術期ハイリスク関連分子の同定：29年度の達成状況

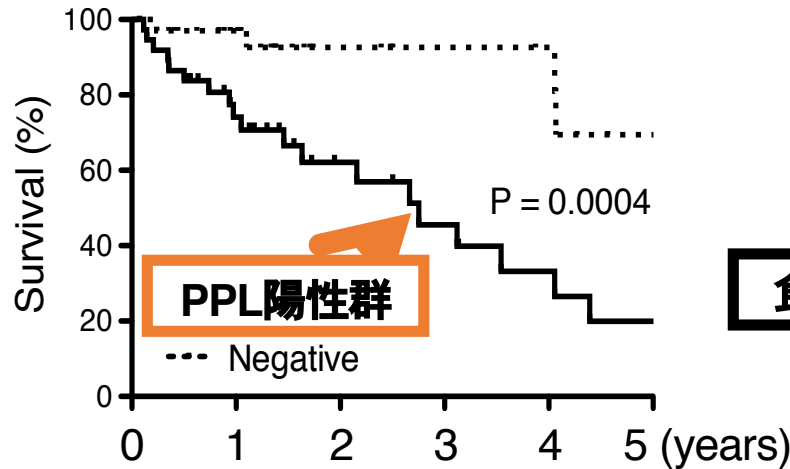
Expression of the desmosome-related molecule periplakin is associated with advanced stage and poor prognosis of esophageal squamous cell carcinoma

Yamada K, Hagiwara T, Inazuka F, Sezaki T, Igari T, Yokoi C, Nohara K, Yamashita S, Dohi T and Kawamura YI. Translational Cancer Res. 7(1): 79-87, 2018

食道癌の網羅的遺伝子発現解析により見出されたデスモソーム関連分子PPLの発現と臨床病理学的因子について検討



Bar = 100 μm



PPL強制発現により  
造腫瘍能が亢進する

食道癌細胞

PPL-  
強制発現  
細胞

**PPL陽性群は術後予後不良**

周術期ハイリスク関連分子の同定：29年度の達成状況

診断時（治療前）

生検採取  
(N=55)

目標50症例を達成

術前

化学療法/放射線治療施行

補助療法の効果判定 (N=25)

外科的切除

臨床的奏効例： 14/25（うち、病理学的グレード3：3/14）

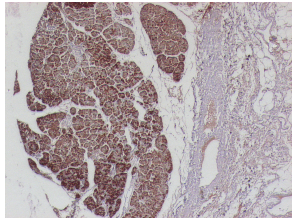
臨床的非奏効例：11/25（うち、病理学的グレード0：4/11）

- 奏効例 (N=3)、非奏効例 (N=3)について、**トランスクリプトーム解析終了**
- バイオインフォマティクス解析により、術前補助療法の効果を予測可能なマーカーを探索中

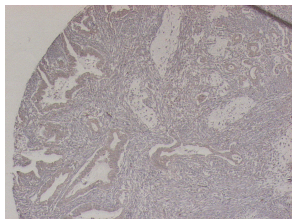
他臓器におけるハイリスク関連分子の検証と分子メカニズム解析：  
**29年度の達成状況**

食道扁平上皮癌で見出した  
新規癌抑制遺伝子の  
膵癌における発現低下

正常

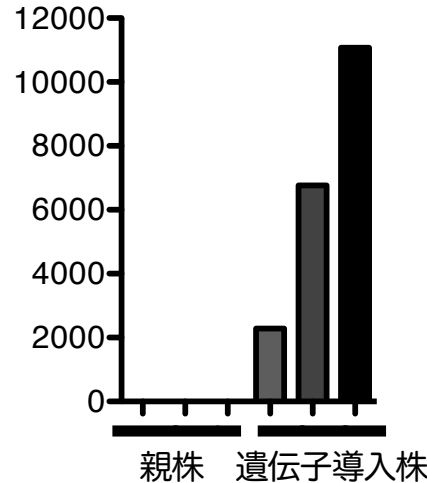


膵癌

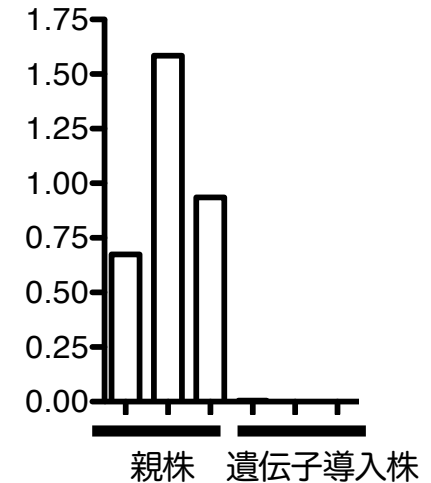


食道扁平上皮癌細胞において癌幹細胞マーカーの発現  
制御に関わる分子を膵癌細胞に強制発現

食道扁平上皮癌で見出した  
新規癌抑制遺伝子の発現 (fold)



癌幹細胞マーカーの発現 (fold)



**膵癌においても癌幹細胞マーカーの発現制御に関わっている可能性が示された**



課題番号：29指1019

研究課題名：食道手術ハイリスク群の術前診断と周術期マネージメント法の開発

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
Expression of the desmosome-related molecule periplakin is associated with advanced stage and poor prognosis of esophageal squamous cell carcinoma.	Yamada K, Hagiwara T, Inazuka F, Sezaki T, Igari T, Yokoi C, Nohara K, Yamashita S, Dohi T, Kawamura YI.	Translational Cancer Res	7: 79-87	2018
DNA hypermethylation and silencing of PITX1 correlated with advanced stage and poor postoperative prognosis of esophageal squamous cell carcinoma	Otsubo T, Yamada K, Hagiwara T, Oshima K, Iida K, Nishikata K, Toyoda T, Igari T, Nohara K, Yamashita S, Hattori M, Dohi T, Kawamura YI.	Oncotarget	doi.org/10.18632	2017
Fatty acids in a 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, Fukuda S, Yamada K, Higuchi K, Dohi T and Kawamura YI.	J Gastroenterol	52:889-903	2017
Expression of kallikrein-related peptidase 13 is associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma	Nohara K, Yamada K, Yamada L, Hagiwara T, Igari T, Yokoi C, Soma D, Yamashita S, Dohi T, Kawamura YI.	General Thoracic and Cardiovascular Surgery	in press	2018
人工臓臓 取り扱いマニュアル	山田和彦、中條大輔 著	診断と治療社		2017
【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	78:1262-1265	2016

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Expression of the desmosome-related periplakin is associated with advanced stage of esophageal squamous cell carcinoma.	Yamada K, Kawamura YI, et al	OESO 14th World Conference Global perspectives in Esophageal diseases.	ジュネーブ	2017年9月
Sarcopenia is a Predisposing Factor for Postoperative Complications in Patients with Esophageal Cancer.	Soma S, Yamada K, et al.	OESO 14th World Conference Global perspectives in Esophageal diseases.	ジュネーブ	2017年9月

CSTA expression and clinicopathological features in esophageal squamous cell carcinoma.	Terayama M, Yamada K, Kawamura YI et al.	OESO 14th World Conference Global perspectives in Esophageal diseases.	ジュネーブ	2017年9月
DNA hypermethylation of PITX1 correlated with poor prognosis of esophageal squamous cell carcinoma.	Yamada K, Kawamura. YI et al.	ESDE European Society for Disease of the Esophagus.	ユトレヒト	2017/11月
人工臓臓を用いた食道癌周術期の血糖管理	山下智、山田和彦ら	第117回日本外科学会学会集	横浜	2017/4月
NA合成を反映した11C-4DST-PETの食道癌診療における有用性について	山田和彦ら	第117回日本外科学会学会集	横浜	2017/4月
食道道扁平上皮癌におけるホメオボックス遺伝子HOPXの発現は予後不良に関連する	山下智、山田和彦、河村由紀ら	72回日本消化器外科学会総会	金沢	2017/7月
肥満と胃粘膜における壁細胞の変化についての検討	山田和彦、河村由紀ら	72回日本消化器外科学会総会	金沢	2017/7月
食道扁平上皮癌におけるメチル化分析から得られたKallikrein-Related Peptidase 13 (KLK13) の発現と臨床病理学的検討	山田和彦、河村由紀ら	JDDW2017	福岡	2017/10月
DNAメチル化亢進によるPITX1遺伝子発現抑制は食道扁平上皮癌の予後不良と関連する	河村由紀、大坪武史、山田和彦、萩原輝記、大島健志朗、飯田慶、西方公郎、豊田哲郎、猪狩亨、野原京子、服部正平、土肥多恵子	第90回日本生化学会大会	神戸	2017/12月
悪性食道狭窄に対する合併症の少ない食道バイパス術	山田和彦ら	第78回日本臨床外科学会総会	東京	2017/11月
cT4食道癌に対する治療戦略 術前化学放射線療法後の外科的治療の可能性と限界	山田和彦ら	第70回日本胸部外科学会総会	札幌	2017/9月
食道癌における血液および毛髪でのCDDP濃度と臨床効果に関する検討	山田和彦ら	第71回日本食道学会学会集	軽井沢	2017/6月
食道癌手術における術前BNP値と術後頻脈性不整脈との関連	逸見佳代、山田和彦ら	第71回日本食道学会学会集	軽井沢	2017/6月
pN3食道癌の治療成績	寺山仁祥、山田和彦ら	第71回日本食道学会学会集	軽井沢	2017/6月
再発食道癌における治療と栄養マーカーとの関連	山田和彦ら	第33回日本静脈経腸栄養学会総会	横浜	2018/2月
80歳以上高齢者食道癌における全身状態と治療法に関しての検討	原修平、山田和彦ら	第117回日本外科学会学会集	横浜	2017/4月
胸部食道癌手術患者におけるサルコペニアの周術期管理に与える影響	相馬大介、山田和彦ら	第117回日本外科学会学会集	横浜	2017/4月
食道切除後のせん妄に対する薬物療法による予防効果	山下智、山田和彦ら	第78回日本臨床外科学会総会	東京	2017/11月

活動性肺結核を合併した食道腺扁平上皮癌の一例	黒川良顕、山田和彦 ら	第78回日本臨床外科学会総会	東京	2017/11月
食道癌手術患者におけるサルコペニアと嚥下障害の関連についての検討	相馬大介、山田和彦 ら	第71回日本食道学会 学術集会	軽井沢	2017/6月
食道癌に対して術前治療にてpathological CRを得た5例の検討	井上裕章、山田和彦 ら	第71回日本食道学会 学術集会	軽井沢	2017/6月
プレアルブミン値とCRP値の関連	花井亜莉沙、山田和彦 ら	第33回日本静脈経腸 栄養学会総会	横浜	2018/2月
消化態栄養剤を用いた下痢に対する有用性の検討	53. 大橋恵里、山田和彦	第33回日本静脈経腸 栄養学会総会	横浜	2018/2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。