

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 4 月 26 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591690

研究課題名（和文）分子シャペロンHSPの発現増強による食道癌手術成績向上への取り組み

研究課題名（英文） A trial for the improvement of the result of esophageal cancer surgery by molecular chaperone HSP overexpression

研究代表者

高橋 篤 (TAKAHASHI ATSUSHI)

群馬大学・医学部・准教授

研究者番号：00323337

研究成果の概要（和文）：

食道癌患者の術前の血清中の抗 Hsp70 抗体濃度を測定し、術後合併症との相関を検討した。食道癌患者 53 名の平均の抗 Hsp70 抗体濃度は  $191.1 \mu\text{g/ml}$  であり、 $191 \mu\text{g/ml}$  以上を高濃度群（H 群） $191 \mu\text{g/ml}$  未満を低濃度群（L 群）として 2 群間で解析した。その結果腫瘍の深達度、リンパ節転移、遠隔転移などの臨床病理学的因子との相関はなかったが、縫合不全や創感染が L 群で有意に高率であった。食道癌患者における術前の抗 Hsp70 抗体価は術後合併症発生率と関係があり、術後の修復機転に重要な働きを持つことが示唆された。これにより、事前に合併症の可能性の高い患者を予測できる可能性とともに、術前に温熱などを加え、Hsp70 発現を高めることにより術後合併症を軽減できる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Serum Anti-Hsp 70 antibody levels in esophageal cancer patients were measured, and the relationship with post-operative mortality was analyzed. Mean anti-Hsp 70 antibody levels was  $191.1 \mu\text{g/ml}$ . Therefore, the patients whose anti-Hsp 70 antibody concentration  $\geq 191 \mu\text{g/ml}$  were categorized as high concentration group (H group), and the patients with anti-Hsp 70 antibody concentration  $< 191 \mu\text{g/ml}$  were categorized as low concentration group (L group). There was no significant relationship between these two groups concerning clinicopathological factors. However, anastomotic leakage and wound infection were significantly higher in the L group. There was significant relationship between the preoperative anti-Hsp 70 antibody level and postoperative morbidity, therefore, Hsp 70 was suggested to be an important factor for postoperative healing. It may be possible to predict postoperative mortality by measuring anti-Hsp 70 antibody level. Moreover, there is a possibility to decrease postoperative mortality by increasing Hsp 70 expression.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：外科学

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：Hsp70 Hsp70 抗体 ELISA HSP110

1. 研究開始当初の背景

Heat shock protein 70 (Hsp70) は、熱障害や様々なストレスを受けたときに細胞内蛋白の変性を防ぎ、細胞増殖等を保護するべく誘導される。ある種の病態では Hsp70 が体液中にも検出され、それに伴い抗 Hsp70 抗体も高率に検出される。そこで Hsp の発現増強が食道癌術後合併症の軽減につながるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

耐術能の観点から術前に抗 Hsp70 抗体を測定し、周術期のパラメーターや、合併症との関係を検討する。さらに Hsp70 を誘導することにより、高度侵襲を伴う食道癌手術の合併症を減少させ、手術成績を向上させる。

3. 研究の方法

対象は食道癌手術症例 53 例。Anti-Human Hsp70 ELISA Kit (Stress Xpress) を用いて患者の末梢血中の抗 Hsp70 抗体を測定した。これを濃度で 2 群に分けて病理学的因子との相関を調べ、また周術期の炎症性マーカーや肝機能、腎機能、動脈血ガス測定値、および挿管期間、ICU 入室期間、合併症などとの相関を解析した。

4. 研究成果

食道癌患者 53 名の平均の抗 Hsp70 抗体濃度は 191.1 μg/ml で 19 名の非癌患者の平均 283.1 μg/ml と比較して有意に低値であった (p<0.05)。191 μg/ml 以上を高濃度群 (H 群) 191 μg/ml 未満を低濃度群 (L 群) とし

て 2 群間で解析した。その結果腫瘍の深達度、リンパ節転移、遠隔転移などの因子との相関はなかった。炎症マーカーの白血球数、CRP 値、発熱との相関はなかった。また、肝機能、腎機能、動脈血での pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, BE などに有意差はなかった。挿管期間、ICU 入室期間とも相関がなかったが、縫合不全や創感染が L 群で有意に高率であった (p<0.05)。食道癌患者における術前の抗 Hsp70 抗体価は術後合併症発生率と関係があり、術後の修復機転に重要な働きを持つことが示唆された。これにより、事前に合併症の可能性の高い患者を予測できる可能性とともに、術前に温熱などを加え、Hsp70 発現を高めることにより術後合併症を軽減できる可能性が示唆された。現在 HSP110 発現と手術切除後検体の病理学的検討を行いその関連について 2011 年に報告した。

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 6 件)

1. Nakajima M, Kato H, Miyazaki T, Fukuchi M, Masuda N, Fukai Y, Sohda M, Inose T, Sakai M, Sano A, Tanaka N, Ahmad F, Kuwano H. Prognostic significance of heat shock protein 110 expression and T lymphocyte infiltration in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2011; 58: 1555-1560. 査読有

2. Yamauchi H, Asao T, Yazawa S, Kigure W, Morita H, Kobayashi T, Kato T, Yajima R, Tabe Y, Yamaki S, Fukasawa T, Fujii T, Tsutsumi S, Kuwano H. Cell to cell interaction in clusters enhances thermosensitivity in HT29 human colon cancer cells. *Hepatogastroenterology*. 2011 ;58:1958-62. 査読有
3. Hadisaputri YE, Miyazaki T, Suzuki S, Yokobori T, Kobayashi T, Tanaka N, Inose T, Sohda M, Kuwano H. TNFAIP8 Overexpression: Clinical Relevance to Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011 [Epub ahead of print]. 査読有
4. Toki F, Takahashi A, Suzuki M, Ootake S, Hirato J, Kuwano H: Development of an experimental model of cholestasis induced by hypoxia/ischemic damage to the bile duct and liver tissues in infantile rats. *J Gastroenterol* 46(5):639-647, 2011. 査読有
5. Takahashi A, Hatakeyama S, Kuroiwa M, Suzuki N, Toki F, Suzuki M, Suehiro T, Shimura T, Kuwano H: Time-course changes in the liver of biliary atresia patients on magnetic resonance imaging. *Pediatr Int* 51:66-70, 2009. 査読有
6. Nakajima M, Kato H, Miyazaki T, Fukuchi M, Masuda N, Fukai Y, Sohda M, Ahmad F, Kuwano H. Tumor immune systems in esophageal cancer with special reference to heat-shock protein 70 and humoral immunity. *Anticancer Res*. 2009;29:1595-606. 査読有

[学会発表] (計 8 件)

1. 中島政信、室井大人、志田陽介、菅原学、円谷美也子、田中成岳、宗田真、宮崎達也、桑野博行、加藤広行：食道・胃接合部癌の治療方針に対する臨床病理学的検討. 第 66 回 日本消化器外科学会総会

2011. 7. 15 名古屋

2. 中島政信：食道癌の周術期管理第 1 回とちぎ外科教育セミナー 2011. 1. 28. 宇都宮
3. 宗田真、宮崎達也、鈴木茂正、田中成岳、酒井真、佐野彰彦、猪瀬崇徳、中島政信、福地稔、桑野博行：ハイリスク食道癌における手術治療の検討第 48 回日本癌治療学会 2010. 10. 29 京都
4. 中島政信、田中成岳、酒井 真、佐野彰彦、猪瀬崇徳、家田敬輔、宗田 真、宮崎達也、加藤広行、桑野博行：合併症軽減を目指した食道癌根治術の周術期管理. 第 64 回日本食道学会学術集会 2010. 8. 31 久留米
5. 中島政信、鈴木茂正、田中成岳、酒井 真、佐野彰彦、猪瀬崇徳、宗田 真、高橋雅一、円谷美也子、宮崎達也、加藤広行、桑野博行：食道・胃接合部癌およびバレット食道癌の治療法に関する検討 第 65 回日本消化器外科学会総会 2010. 7. 15 下関
6. 中島政信、田中成岳、酒井 真、佐野彰彦、猪瀬崇徳、宗田 真、宮崎達也、増田典弘、福地 稔、加藤広行、桑野博行：Barrett 食道癌に対する手術治療の検討. 第 71 回日本臨床外科学会総会 2009. 11. 21 京都
7. 中島政信、田中成岳、酒井 真、佐野彰彦、猪瀬崇徳、宗田 真、宮崎達也、加藤広行、桑野博行：臨床病理学的特長からみた食道・胃接合部癌の治療法に関する検討 第 64 回日本消化器外科学会総会 2009. 7. 17 大阪
8. 中島政信、宗田 真、田中成岳、酒井 真、佐野彰彦、猪瀬崇徳、加藤広行、桑野博行：食道癌手術における低侵襲化・安全性向上への取り組み 第 109 回日本外科学会定期学術集会 2009. 4. 2 福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 篤 (TAKAHASHI ATSUSHI)  
群馬大学・医学部・准教授  
研究者番号：00323337

(2) 研究分担者

堤 莊一 (TSUTSUMI SOICHI)  
群馬大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：30323356

持木彫人 (MOCHIKI ERITO)  
群馬大学・医学部・講師  
研究者番号：80312883

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：