

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究

研究分担者 守田 哲郎 新潟県立がんセンター新潟病院整形外科 部長

研究要旨 転移性骨腫瘍(がん骨転移)は骨悪性腫瘍の中で最も頻度の多い腫瘍である。一方、骨はがん転移の好発部位であり、がん骨転移では骨強度の脆弱化により病的骨折を生じやすく、特に大腿骨近位部は最も易骨折部位であり、病的骨折にて日常生活能力は著しく低下する。がん骨転移に対する手術治療は生活の質(QOL)を高める目的で施行されるが手術適応は殆どの報告が生命予後を基準としている。大腿骨近位部ががん転移に対する手術適応を検討するため、新潟県立がんセンターにて1990-2007年の間に腫瘍切除および骨補填型人工骨頭置換術を施行した46例48肢について徳橋の四肢骨転移に対する術前重症度判定基準を用いて、徳橋により平均予後6か月以上と報告されている徳橋スコア3点以上(31例32肢)を予測予後良好群、平均予後3か月とされる徳橋スコア2点以下(15例16肢)を予測予後不良群に分類し、原発巣・病的骨折の有無・生命予後・疼痛緩和・移動能力・術後歩行可能期間をretrospectiveに両群間で比較検討した。予測予後良好群の術後平均生存期間は11か月、予測予後不良群では術後平均生存期間は3か月と有意差を認め($p < 0.0001$)、予後予測は有用であった。次に骨補填型人工骨頭置換術の手術効果は疼痛緩和、移動能力、歩行可能割合、術後生存期間に対する歩行可能期間の割合、いずれも予測予後良好群が予測予後不良群に優っていて有意差を認めた。移動能力は予測予後良好群では術前から屋外歩行可能な1例を除き全手術で改善し術後は90%(30肢)が歩行可能となった。一方、予測予後不良群は良好群には劣るが、術前全例がベッド上臥床を余儀なくされていたが置換術にて87.5%(14肢)で移動能力が改善、うち57%(9肢)が歩行可能となった。大腿骨近位部は非常に易骨折部位であり、同部へのがん転移では容易に骨折を生じ、骨折にて著しい疼痛や日常生活活動(ADL)の制限を生ずる。保存的治療では骨強度の速やかな改善は得られにくいので大腿骨近位部がん転移では手術によるQOLの改善度は大きく、今回の調査結果から骨補填型人工骨頭置換術の手術適応はおおむね生命予後3か月以上と考えられる。

A. 研究目的

がん骨転移は最多の悪性骨腫瘍であり、骨はがん転移の好発部位である。がんの骨転移は骨の脆弱化をまねき、強い疼痛や病的骨折による著しい日常生活活動(activity of daily living; ADL)の低下を生ずる。がん骨転移は終末期と考えられ積極的治療がなされてこなかったが各種がんに対する集学的治療の進歩により単なる延命だけでなく生活の質(quality of life; QOL)が追求されるようになってきた。またがんの罹患数は増加傾向にあるが、がんの原発巣などによって性格が非常に異なり、原発がんに対する治療法も異なる。そこで現在がん骨転移に対する適切な治療指針の確立をめざして各種研究がなされているが、まだ治療指針はなく、がん骨転移に対するQOL改善のための手術適応はいずれの骨転移部位でも生命予後とする発表が多い。下肢骨、特に

大腿骨近位部は荷重歩行のため骨強度を要し、がん転移により最も病的骨折を生じやすい部位であり、骨強度の低下により骨折が切迫したための疼痛や病的骨折にてQOLの1指標であるADLは著しく低下する。本研究の目的は適切な治療法を検討するため、四肢骨のなかで最も病的骨折を生じADLの低下を惹起しやすい部位である大腿骨近位部ががん転移のADL改善に対する手術療法の効果と生命予後との関連から手術適応を検討することである。

B. 研究方法

新潟県立がんセンターにて1990-2007年に手術した四肢骨がん転移96例、103手術のうち最も病的骨折を生じやすい大腿骨近位部転移に対し腫瘍を切除し骨補填型の人工骨頭置換をした46例48肢について、徳橋の四肢骨転移に対する術前重症度判定基

準を用いて、徳橋により平均予後6か月以上と報告されている徳橋スコア3点以上(31例32肢)を予測予後良好群、平均予後3か月とされる徳橋スコア2点以下(15例16肢)を予測予後不良群に分類し、原発巣・病的骨折の有無・術後生存期間・疼痛緩和・移動能力改善度・術後歩行可能期間を retrospective に両群間で比較検討した。なお複数回手術した例では、予後については1回目の手術のみを、術後機能については全ての手術を対象とした。

徳橋の四肢骨転移に対する術前重症度判定基準は1)Performance status、2)他の骨転移数、3)重要臓器への転移、4)原発巣、5)病的骨折の有無、の5項目について各項目の内容により0-2点、合計0-10点で生命予後を予測するもので点数が高いほど予後は良好とされている。

疼痛緩和はWHOによる3段階法に基づく鎮痛剤の段階別分類と使用量を術前・術後で比較し、1)excellent：術後鎮痛剤不要 2)good：術後鎮痛剤のWHO分類の段階低下 3)fair：術後鎮痛剤のWHO分類同段階だが使用量減少 4)poor：不変または増悪の4段階に分類した。

ADLは移動能力をGrade I：屋外歩行可能、Grade II：屋内歩行可能、Grade III：車椅子、Grade IV：ベッド上体動可能、Grade V：ベッド上動作全介助、の5段階評価を用いて術前術後を比較、手術によるADL改善度を検討した。

症例の概要は、年齢は39-87歳(平均62.8歳)。男19例(20肢)、女27例(28肢)。原発巣は乳癌11例(12肢)、肺癌11例、腎癌8例(9肢)、甲状腺癌3例、食道癌3例、その他10例である。病的骨折については病的骨折後の置換手術28例(30肢)、骨折の切迫状態18例(18肢)であった。

大腿骨近位切除長は100-160mm(平均121mm)、全例骨補填型バイポーラー人工骨頭を用い骨セメントにて固定した。また外転筋は人工骨頭に縫着した。観察期間は術後1-43か月(平均10.5か月)であった。

予測予後良好群(徳橋スコア3点以上)と予測予後不良群(徳橋スコア2点以下)の内容は表1の通りである。術前の徳橋スコアは予測予後不良群では平均1.3点に対し予測予後良好群では4.5点であった。平均年齢、原発巣、他部位骨転移では両群間に差はなかった。一方、内臓転移および病的骨折を有する割合は予後不良群が大きく有意差を認めた。

表1. 予測予後良好群と予測予後不良群の概要

	Better survival group (n=32)	Poor survival group (n=16)
Preoperative Tokuhashi score	4.5 points	1.3 points <i>p</i> < 0.0001
Age at surgery	62.6 years	63.2 years <i>n.s.</i>
Primary tumor	Breast 8, Lung 4, Kidney 4, Others 16	Breast 4, Lung 4, Kidney 3, Others 5
Other skeletal metastases	24 patients (75.0%)	15 patients (93.8%) <i>n.s.</i>
Metastases to major organs	17 patients (53.1%)	16 patients (100%) <i>p</i> = 0.001
Pathological fracture	15 replacements (46.9%)	15 replacements (93.8%) <i>p</i> = 0.002

(倫理面への配慮)

本研究については当院倫理委員会の承諾を得ている。また十分なインフォームドコンセントを行い患者の個人情報保護の徹底に務めた。

C. 研究結果

Kaplan-Meier法による術後累積生存率は46例全体では6か月49.3%、12か月27.5%、24か月22.9%(平均生存期間6か月)。癌種別の平均生存期間は甲状腺癌41か月、乳癌7か月、肺癌4か月、腎癌4か月、その他6か月。病的骨折有無では病的骨折なし群は6か月53.1%、12か月47.2%、24か月29.5%に対し病的骨折あり群は6か月47.2%、12か月19.3%、24か月15.4%と病的骨折なし群があり群より良好な傾向があったが有意差はなかった。一方、予測予後良好群(徳橋スコア3点以上)と予測予後不良群(徳橋スコア2点以下)では予測予後良好群では6か月64.7%、12か月41.4%、24か月34.5%(平均生存期間11か月)であったのに対し、予測予後不良群は6か月18.8%(平均生存期間3か月)で7か月以上の生存者はおらず、両群間に有意差を認めた(*p* < 0.0001)。

次に疼痛緩和効果は予測予後良好群ではexcellent：20肢(63%)、good：8肢(25%)、fair：3肢(9%)、poor 1肢(3%)であったのに対し予測予後不良群ではexcellent：2肢(13%)、good：4肢(25%)、fair：7肢(44%)、poor 3肢(18%)でgood以上の改善率は予測予後良好群は88%に対し予測予後不良群では38%で有意差を認めた(*p* = 0.0003)。

移動能力は5段階分類にて予測予後良好群では術前Grade I(屋外歩行可能)：1肢(3%)、Grade II

(屋内歩行可能) : 3 肢(9%)、Grade III (車椅子) : 11 肢(34%)、Grade IV (ベッド上体動可能) : 4 肢(12%)、Grade V (ベッド上動作全介助) : 13 肢(41%)であったが骨補填型人工骨頭置換術にて術前から屋外歩行可能で術後も維持した1肢を除き全例が1段階以上改善し、Grade I : 15 肢 (45%)、Grade II : 15 肢(45%)、Grade III : 1 肢(3%)、Grade IV : 1 肢(3%)、Grade V はなかった。一方、予測予後不良群は術前16肢全例とも Grade V であり、手術にて Grade I : 1 肢 (7%)、Grade II : 8 肢(50%)、Grade III : 5 肢(31%)、Grade IV : なし、Grade V : 2 肢(12%)となり16肢のうち14肢 (87.5%)で改善がみられた。また予測予後良好群では90%(30肢)、予測予後不良群でも57%(9肢)が歩行可能となった。術後歩行可能率は両群間に有意差を認めた($p=0.0017$)

次に術後生存期間と術後歩行可能期間をみると両者とも予測予後良好群が予測予後不良群より長く、平均術後生存期間は予測予後良好群 13.9 か月、予測予後不良群 3.8 か月 ($p=0.003$)。また平均術後歩行可能期間は予測予後良好群 10.4 か月、予測予後不良群 1.5 か月であり両群間に有意差を認めた($p=0.007$)。術後生存期間に占める歩行可能期間の割合は予測予後良好群 67.4%に対し、予測予後不良群は36.9%で両群間に有意差を認めた($p=0.004$)。病的骨折の有無で術後生存期間と術後歩行可能期間をみると平均術後生存期間は病的骨折なし群(18肢) 13.5 か月に対し病的骨折あり群(30肢)では8.8 か月であったが両群間には有意差はなかった。一方、平均術後歩行可能期間は病的骨折なし群の11.8 か月に対し病的骨折あり群では4.4 か月($p=0.025$)、また術後生存期間に占める歩行可能期間の割合は病的骨折なし群の72.4%に対し病的骨折あり群では46.8% ($p=0.016$)と両者とも両群間に有意差を認めた。

D. 考察

骨は肝とともにがん転移の好発部位で、がん骨転移は最多の悪性骨腫瘍である。がんの骨転移は骨の脆弱化をまねき、強い疼痛や病的骨折による著しいADLの低下を生ずる。現在がん骨転移に対する適切な治療指針の確立をめざして各種研究がなされているが、がんの原発臓器によりがんそのものに対する治療法が異なるので、がん骨転移に対する治療は複雑で未だ統一された治療指針はない。一般に照射や化療、ホルモン療法の有効例では非手術的治療が選択される。しかし大腿骨や脛骨など下肢骨では立位歩行のために骨強度を要し、照射は晩期の骨壊死や放射線骨炎による骨の脆弱化を生じることが

報告されている。Milels は四肢骨転移の骨折切迫状況を1) 部位 (上肢、下肢、大腿骨転子部)、2) 疼痛の強さ、3) X線所見 (造骨性、混合性、溶骨性)、4) サイズ(骨径との比較)の4項目にて評価し、特に大腿骨近位部では病的骨折の確率が高いので予防的手術を推奨している。また大腿骨は荷重肢で立位歩行のためには骨折部の強固な固定を要するがギブスや装具では固定保持が難しい。全身状態不良にて立位歩行が不可のベッド上生活者でも手術により看護介護が容易となった。当科での当該期間の下肢骨がん転移例で当初保存的としたが、その後病的骨折を生じ手術した14例中11例は大腿骨近位部であった。また大腿骨近位部は骨折後は骨折前手術よりADL改善度が低かったため切迫骨折の状態での予防的手術を要する。大腿骨近位部ががん転移に対する手術法としては骨補填型人工骨頭置換術の他に、腫瘍搔爬および骨セメント充填併用内固定、単純内固定、創外固定、などの方法があるが、腫瘍内切除や搔爬は腎癌や肝癌転移など易出血性腫瘍では辺縁切除に比し出血も多く、手術浸襲が小さいとはいえない。また局所制御の点でも著しく劣る。さらに大腿骨近位部は荷重のため骨強度が要求され、またがん骨転移では生命予後が限られることから、術後可及的早期に荷重可能となる方法が好ましく、以上の点から骨補填型人工骨頭置換術が最も適した手術法である。がん骨転移に対する手術適応は様々な要因があるものの、がん骨転移の部位に拘わらず多くの報告が生命予後をあげており、6か月以上とするものが多い。しかし今回の結果ではおおむね予後3か月以上で手術にてADLの改善が得られており骨補填型人工骨頭置換術の手術適応は生命予後3か月以上と考える。

E. 結論

四肢骨腫瘍に対する手術法としては関節近傍では腫瘍切除および人工骨頭または人工関節置換、骨幹部では腫瘍切除および骨移植またはスペーサー充填が最も根治性が高い方法である。しかしがん骨転移では他の転移や全身状態により効果の永続性は限られる。今回の研究結果により徳橋の四肢骨がん転移に対する術前重症度判定基準は予後予測に有用であり、大腿骨近位部ががん転移に対する骨補填型人工骨頭置換術は予測予後良好例では疼痛緩和、移動能力、術後歩行期間はいずれも予測予後不良例に優っていた。しかし予後不良例でも一定の生存期間を有する例 (おおむね3か月以上)では、特に病的骨折後では疼痛緩和や移動能力の改善を得られていた。大腿骨近位部は非常に易骨折部位であり、同

部へのがん転移では容易に骨折を生じ、骨折にて著しい疼痛や ADL 制限を生じ、保存的治療では骨強度の速やかな改善は得られにくいので大腿骨近位部がん転移では手術による ADL の改善度は大きく、人工骨頭置換術の手術適応はおおむね生命予後3か月以上と考える。

F. 健康危険情報

この研究により特に患者または研究者の健康に危険を与えることはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hatano H, Morita T, et al.: Clinicopathological features of lipoma with gene fusions involving HMGA2. *Anticancer Res*, 28(1B): 535-538, 2008

望月友晴, 守田哲郎, 他 : 膝周囲骨腫瘍に対する膝関節固定術の術後長期成績.
整形・災害外科, 51(9): 1183-1187, 2008

2. 学会発表

Morita T, et al. : Clinical outcome of proximal femoral replacement for metastatic bone tumors from the viewpoint of estimated survival. 7th Annual Meeting of Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society. (2008/9/26. Beijing, China)

Hatano H, Morita T, et al.: Clinicopathological features of lipomas with gene fusions involving HMGA2. 7th Annual Meeting of Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society. (2008/9/27. Beijing, China)

Hotta T, Morita T, et al., : A long term follow-up of primary malignant rib tumors. 75th Annual Meeting of American Academy of Orthopaedic Surgeons. (2009/2/25-28, Las Vegas, USA)

荒木信人, 守田哲郎, 他 : 転移性骨腫瘍の治療ガイドライン策定に向けて. 第 81 回日本整形外科学会学術総会. (2008/5/24. 札幌市)

畠野宏史, 守田哲郎, 他 : 脂肪腫における融合遺伝子と臨床病理学的所見の検討. 第 41 回日整会骨軟部腫瘍学術集会. (2008/7/17. 浜松市)

堀田哲夫, 守田哲郎, 他 : 仙骨腫瘍に対する後方アプローチの有用性. 第 41 回日整会骨軟部腫瘍学術集会. (2008/7/17-18. 浜松市)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究

研究分担者 吉田 行弘 日本大学医学部整形外科 専任講師

研究要旨 非円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性を確立するために、化学療法のプロトコールを作成し、世界的にも未だ確立していない標準的治療法を開発する目的で、多施設でその有効性を検討する。

A. 研究目的

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的化学療法のプロトコールの確立。

B. 研究方法

当施設および関連施設において経験する高悪性骨軟部腫瘍に対して、ADR、IFO、CDDPなどの化学療法を術前に行い、施行した化学療法の効果を日本整形外科学会の評価基準により評価し、さらに術後の切除標本より、その組織学的有効度を調査し、また長期的予後調査を行う。

C. 研究結果

現時点までに当施設においては1994年から2007年までの間に経験した悪性軟部腫瘍のうち、平滑筋肉腫3例、脂肪肉腫2例、平滑筋肉腫3例、MFH2例、MPNST、横紋筋肉腫、血管上皮種、滑膜肉腫1例の計13例について上記の薬剤を使用したMAID療法を術前、術後に施行した。術前化学療法施行回数は1回から3回までであった。5例に術前放射線療法も追加した。術前化学療法施行の効果はそれぞれPR3例、PD1例、NC9例であった。切除標本は生存細胞が見られ、臨床的評価と同様であった。長期的予後調査ははまだ経過観察期間が短いため評価は不可能である。さらに、今回3例の悪性軟部腫瘍に対しては、JCOG0304のプロトコールを使用した。滑膜肉腫の1例のみプロトコールを完了したが、他の2例は術前化学療法の段階で、患者の希望により断念し手術療法を行ない終了した。術前化学療法効果は、NC、PR、PDがそれぞれ1例ずつであった。術後約3年であるが再発、転移はない。
(倫理的にはプロトコール要旨患者に配布し、承諾を得ている)

D. 考察

高悪性度非円形細胞肉腫は一般にその頻度は少なく、一施設あたりの治療経験数はきわめて少なく、

現時点では各施設が各々のプロトコールに沿った化学療法を行い、成績が一定していない。今回のpilot studyにより、一定のプロトコールに沿った術前化学療法で多数例の解析を行うことにより、世界的標準的治療法の指針が得られるものと考えられる。

E. 結論

ADRとIFOおよびCDPPは術前化学療法としての評価に値する有効な薬剤であり、今後のプロトコールに組み入れられるべき薬剤と考えた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshida Y, et al.: Current state of extendable prostheses for the lower limb in Japan.
Surg Oncol, 17(2): 65-71, 2008

2. 学会発表

大幸俊三, 吉田行弘, 他:
悪性骨腫瘍切除後人工関節による再建法.
第38回日本人工関節学会(沖縄, 2008.2)

大幸俊三, 吉田行弘, 他:
整形外科における骨盤悪性腫瘍の各科連携手術.
第33回日本外科系連合学会学術集会(千葉, 2008.6)

吉田行弘, 他:

下肢悪性軟部腫瘍に対する筋皮弁の電気生理学的検討. 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会(浜松, 2008.7)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

悪性骨・軟部腫瘍に対する化学療法効果判定における MRI 拡散強調画像 (DWI) の有用性について

研究分担者 森岡 秀夫 慶應義塾大学医学部整形外科 講師

研究要旨 最近、MRI 拡散強調画像（以下 DWI）の腫瘍イメージングとしての有用性が認識され始めている。今回我々は、悪性骨・軟部腫瘍に対して行った化学療法の効果判定における DWI の有用性を明らかにするため本研究を行った。対象は、DWI を撮像し術前化学療法の効果判定を行った骨腫瘍 11 例、軟部腫瘍 8 例である。化学療法により骨腫瘍ならびに軟部腫瘍において、顕著に ADC 値が上昇した。特に骨腫瘍では、ADC 値は約 2 倍に増加した。また、化学療法非奏功群より奏功群において ADC 値の変化はより明らかとなり、約 3 倍の上昇を示していた。病理組織学的効果判定を施行できた症例においては、Grade 2 以上で ADC 値の上昇が強く認められる一方、Grade 1 以下では ADC 値の変化は認められなかった。本研究から DWI による化学療法の効果判定は、細胞および組織レベルでの変化を早期から反映し、その結果は最終的な病理組織学的効果判定と一致しているため、悪性骨・軟部腫瘍に対する化学療法効果判定における有用な指標になり得ると考えられた。

A. 研究目的

今回われわれは、悪性骨・軟部腫瘍に対する化学療法効果判定における MRI 拡散強調画像 (DWI) の有用性について、他の効果判定法との関連性を中心に検討した。

B. 研究方法

術前化学療法を行い、DWI を撮像し効果判定を行った骨腫瘍 11 例、軟部腫瘍 8 例、計 19 例を対象とした。性別は男性 12 例、女性 7 例であり、年齢は 5 歳から 71 歳（平均 30.6 歳）であった。組織型の内訳は、骨腫瘍では、骨肉腫 5 例、Ewing 肉腫 4 例、骨悪性線維肉腫 2 例であり、軟部腫瘍では悪性線維性組織球腫 2 例、骨外性 Ewing 肉腫、滑膜肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、粘液線維肉腫、明細胞肉腫、胞巣状軟部肉腫 各 1 例であった。

使用装置は 1.5T MRI (Signa MRI; GE Medical Systems) を用いた。撮影方法は腫瘍全体を撮影範囲に含め、T1 強調画像、T2 強調画像、Gadolinium 造影 MRI、DWI を行い、DWI は Single shot echo planar imaging (EPI) SE 型で b 値は 0、1000 を用いて ADC 値 (m^2/sec) を測定し、ADC map も作成した。各撮影シークエンスの MRI 横断面像において腫瘍最大断面に相当する画像を対象画像として解析を行い、ADC map 上で最も拡散の制限されている部位をその腫瘍の ADC 値と定義した。生検前と術前化学療法後に DWI を含む画像効果判定を行い、それぞれ ADC 値 1 (生検前)、ADC 値 2 (術前化学療法後)

とした。また同時に骨腫瘍では日本整形外科学会の化学療法効果判定基準により、軟部腫瘍では RECIST 基準による効果判定を同時に行い、DWI の結果と比較検討した。さらに腫瘍切除を終了した症例については、日本整形外科学会の病理学的効果判定と DWI の結果の相関性を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、一般的に行われている腫瘍に対する画像検査情報を用いており、研究による患者への不利益は発生しないと考えられる。また、個人情報に削除された臨床データで解析されており、この点については十分な配慮がなされている。

C. 研究結果

骨腫瘍ならびに軟部腫瘍において、化学療法により顕著に ADC 値は上昇した。特に骨腫瘍では、ADC 値は約 2 倍に増加した。これを骨腫瘍では日本整形外科学会の化学療法効果判定基準により、軟部腫瘍では RECIST 基準により化学療法奏功群と非奏功群の 2 群に分け、各々で ADC 値の変化を比較した。すると、化学療法非奏功群より奏功群において ADC 値の変化はより明らかとなり、約 3 倍の上昇を示していた。さらに腫瘍切除を行い、病理組織学的効果判定を施行できた症例を、この結果に基づき Grade 2 以上と、Grade 1 以下の 2 群に分類した。この結果、ADC 値の化学療法による変化はより明らかとなり、Grade 2 以上で ADC 値の上昇が強く認められる一方、Grade 1 以下では ADC 値の変化は認められなかった。

D. 考察

現在まで、化学療法の効果判定には、骨腫瘍では日本整形外科学会の効果判定基準が、軟部腫瘍ではRECIST基準が用いられてきた。しかし、骨肉腫などのように豊富な基質を産生する骨腫瘍や腫瘍壊死に伴う腫瘍内出血や嚢胞変化をきたしやすい軟部腫瘍など、これらの基準では効果判定が正確に行えない問題があった。DWIでは、細胞外液中の水分子の拡散制限が強い場合その信号も強く、ADC値は低く計測される。この細胞外液において水分子の拡散を制限する構造は主に細胞膜であり、化学療法や放射線療法などの治療により細胞膜が破壊されるとDWIの信号変化ならびにADC値の変化が起きることが推測されている。実際、本研究において、化学療法施行比較的早期にADC値の上昇を認め、最終的な病理組織学的効果判定と一致していた。これは、化学療法により腫瘍の組織学的構築の変化が生じたことを示唆しており、画像で細胞レベルおよび組織レベルでの治療効果を反映したと推察される。今後さらに症例を重ね、悪性骨・軟部腫瘍に対する化学療法の効果判定手段としてのDWIの有用性を明らかにしたいと考えている。

E. 結論

DWIによる化学療法の効果判定は、細胞および組織レベルでの変化を早期から反映し、悪性骨・軟部腫瘍に対する化学療法効果判定における有用な指標になり得ると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yabe H, Morioka H, et al.: Overexpression of papillomavirus binding factor in Ewing's sarcoma family of tumors conferring poor prognosis. *Oncol Rep*, 19(1): 129-34, 2008

Morii T, Morioka H, et al.: Curettage and allograft reconstruction for giant cell tumours. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 16(1): 75-9, 2008

Nakayama R, Morioka H, et al.: Association of a missense single nucleotide polymorphism, Cys1367Arg of the WRN gene, with the risk of bone and soft tissue sarcomas in Japan. *Cancer Sci*, 99(2): 333-9, 2008

Fujita N, Morioka H, et al.: Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for nucleus pulposus cells in the intervertebral disc. *Biochem Biophys Res Commun*, 372(2): 367-372, 2008

Morii T, Morioka H, et al.: Clinical significance of magnetic resonance imaging in the preoperative differential diagnosis of calcifying aponeurotic fibroma. *J Orthop Sci*, 13(3): 180-186, 2008

Horiuchi K, Morioka H, et al.: Growth suppression and apoptosis induction in synovial sarcoma cell lines by a novel NF-kappaB inhibitor, dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ). *Cancer Lett*, 272(2): 336-344, 2008

森岡秀夫, 他: 【整形外科疾患に対する最新画像診断】MRI 悪性骨・軟部腫瘍に対する化学療法効果判定におけるDWIの有用性. *関節外科*, 27(増刊): 169-175, 2008

2. 学会発表

Nakayama R, Morioka H, et al.: Gene expression profile of poorly differentiated synovial sarcoma. (2008.11.13-15. London. U.K.)

Nakayama R, Morioka H, et al.: Association of a missense single nucleotide polymorphism, CYS1367ARG of the WRN gene, with the risk of bone and soft tissue sarcoma in Japan. (2008.11.13-15. London. U.K.)

Yabe H, Morioka H, et al.: HLA class I expression and T cell infiltration in Ewing family of tumors. (2008.11.13-15. London. U.K.)

鈴木禎寿, 森岡秀夫, 他: 後腹膜発生悪性軟部腫瘍の検討. 第81回日本整形外科学会学術総会 (2008.5. 札幌)

森岡秀夫, 他: 悪性骨盤腫瘍切除後再建における制御型人工股関節の役割. 第81回日本整形外科学会学術総会 (2008.5. 札幌)

吉山晶, 森岡秀夫, 他: 転移抑制剤としてのビスフォスフォネート 抗血管新生作用を中心に. 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7. 浜松)

穴澤卯圭, 森岡秀夫, 他: 転移性骨腫瘍に対するゾレドロン酸の治療成績.

第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7. 浜松)

竹内克仁, 森岡秀夫, 他: 転移抑制の試みとしてのメトロノーム化学療法 骨肉腫を中心として.

第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7. 浜松)

堀内圭輔, 森岡秀夫, 他: NF- κ B 阻害薬 DHMEQ による滑膜肉腫細胞株に対する抗腫瘍作用の検討.

第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7. 浜松)

矢部寛樹, 森岡秀夫, 他: Ewing 肉腫ファミリー腫瘍の臨床的検討.

第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7. 浜松)

中山ロバート, 森岡秀夫, 他: DNA 修復関連遺伝子の多型と悪性骨・軟部腫瘍の易罹患性との関連.

第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7. 浜松)

中山ロバート, 森岡秀夫, 他: 低分化型滑膜肉腫の遺伝子発現プロファイル.

第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7. 浜松)

鈴木禎寿, 森岡秀夫, 他: 骨・軟部腫瘍化学療法施行後の外来移行. 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7. 浜松)

須佐美知郎, 森岡秀夫, 他: 多骨性線維性骨異形成症における大腿骨近位病変の治療経験.

第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7. 浜松)

鈴木禎寿, 森岡秀夫, 他: 拡散強調画像を用いた骨・軟部肉腫に対する化学療法効果判定の試み.

第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7. 浜松)

中山ロバート, 森岡秀夫, 他: 日本人における WRN 遺伝子の一塩基多型(Cys1367Arg)と悪性骨・軟部腫瘍の易罹患性との関連. 第23回日本整形外科学会基礎学術集会 (2008.10. 京都)

堀内圭輔, 森岡秀夫, 他: SOX9 プロモーターにより TACE を不活化したマウスでは成長障害と骨粗鬆症を生じる. 第23回日本整形外科学会基礎学術集会 (2008.10. 京都)

矢部寛樹, 森岡秀夫, 他:

Ewing 肉腫ファミリー腫瘍における HLA class I の発現解析(Analysis of HLA class I expression in Ewing sarcoma family of tumors)

第67回日本癌学会総会 (2008.10. 名古屋)

堀内圭輔, 森岡秀夫, 他: 多骨性線維性骨異形成症における大腿骨近位病変の治療経験.

第20回日本整形外科学会骨系統疾患研究会
(2008.12. 東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究

研究分担者 和田 卓郎 札幌医科大学医学部整形外科 准教授

研究要旨 滑膜肉腫に対する SYT-SSX ペプチドを用いたペプチドワクチン療法の第3次プロトコルの第1相臨床試験を完遂した。SYT-SSX ペプチド+interferon α を進行期滑膜肉腫患者6例に接種した。重篤な毒性は認められなかった。6例中3例で腫瘍増大の抑制 (stable disease) が得られた。

A. 研究目的

高悪性度軟部腫瘍の治療成績を飛躍的に向上させるためには、新規分子標的治療を開発することが必須である。我々は分子標的治療のひとつであるペプチドワクチン療法の確立に向け、基礎研究と臨床試験に取り組んでいる。今年度は、滑膜肉腫に対する SYT-SSX ペプチド+interferon α (IFN α)を投与するペプチドワクチン療法の第1相臨床試験の登録患者が予定数に達した。その結果を検討した。

B. 研究方法

腫瘍切除が不能な進行期の滑膜肉腫6例を対象とした。それら6例では主要組織適合抗原 HLA-Class I が A24 陽性で、腫瘍が SYT-SSX 融合遺伝子を発現していた。SYT-SSX ペプチド 1 mg+Freund の不完全アジュバントを2週に1度、計6回皮下摂取した。さらに IFN α (スミフェロン 400万単位)を同じ週に2回皮下投与した。ペプチドワクチンの毒性、免疫応答、抗腫瘍効果を評価した。

(倫理面への配慮)

本臨床試験は札幌医科大学付属病院 IRB の承認のもとに行われた。登録患者には試験の目的、危険性などについて十分な説明を行い、書面による同意を得た。

C. 研究結果

ワクチン接種時に発熱が全例にみられたが、他に重篤な毒性は認められなかった。遅延型過敏反応はみられなかった。抗腫瘍効果は progressive disease (PD)が3例、stable disease (SD)が3例であった。

D. 考察

SYT-SSX ペプチド+IFN α のプロトコルに重篤な毒性は認められなかった。6例中3例で腫瘍増大の抑制が認められた。しかし、遅延型過敏反応、HLA-tetramer 法においても明らかな免疫応答が確

認できなかったことが問題である。今後は HLA 分子への親和性を高めた改変ペプチドを用いたプロトコルによる第1相臨床試験を行う予定である。

E. 結論

SYT-SSX ペプチド+IFN α を接種する滑膜肉腫に対するペプチドワクチン療法は安全であり、6例中3例に腫瘍増大の抑制が認められた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kimura S, Wada T, et al.: Clonal T-cell response against autologous pleomorphic malignant fibrous histiocytoma antigen presented by retrieved HLA-A*0206.

J Orthop Res, 26(2): 271-8, 2008

Matsumura T, Wada T, et al.: Advantage of FISH analysis using FKHR probes for an adjunct to diagnosis of rhabdomyosarcomas.

Virchows Arch, 452(3): 251-8, 2008

Tsukahara T, Wada T, et al.: Prognostic impact and immunogenicity of a novel osteosarcoma antigen, papillomavirus binding factor, in patients with osteosarcoma. Cancer Sci, 99(2): 368-75, 2008

Yabe H, Wada T, et al.: Overexpression of papillomavirus binding factor in Ewing's sarcoma family of tumors conferring poor prognosis.

Oncol Rep, 19(1): 129-34, 2008

塚原智英, 和田卓郎, 他: ペプチドワクチン療法. 整形外科, 59(11): 1334, 2008

2. 学会発表

Wada T, et al.: The third vaccination trial of SYT-SSX junction peptide in patients with disseminated synovial sarcoma. 14th Annual CTOS Meeting, (November 13-15, 2008, London)

井田和功, 和田卓郎, 他:

SYT-SSX 遺伝子由来抗原ペプチド開発研究に基づく滑膜肉腫に対する免疫療法.

第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

塚原智英, 和田卓郎, 他:

新規骨肉腫腫瘍抗原 PBF 由来ペプチドに対する HLA-A2 陽性骨肉腫患者の免疫応答.

第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

村瀬正樹, 和田卓郎, 他:

骨・軟部肉腫における癌幹細胞の同定.

第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

織田崇, 和田卓郎, 他:

神経鞘腫を疑った上肢発生軟部腫瘍症例の検討. - 悪性腫瘍例の特徴的所見 -

第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

名越智, 和田卓郎, 他:

股関節周囲悪性骨腫瘍切除後に血管柄付き腓骨移植術を用いた骨基盤再建術の長期機能評価.

第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

加谷光規, 和田卓郎, 他:

若年者骨肉腫症例に対する etoposide を使用した科学療法の短期治療成績.

第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

塚原智英, 和田卓郎, 他:

新規骨肉腫抗原PBF由来ペプチドに対するHLA-A2陽性骨肉腫患者の免疫応答.

第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2008.10.23-24 京都市)

川口哲, 和田卓郎, 他:

骨・軟部腫瘍における免疫学的分子標的アプローチ.

第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2008.10.23-24 京都市)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究

研究分担者 戸口田 淳也 京都大学再生医科学研究所 組織再生応用分野 教授

研究要旨 前年度までの研究により、紡錘形細胞肉腫遺伝子の生命予後関連遺伝子として単離同定した C7059(仮称)遺伝子に関する研究を引き続いて行った。変異体作成による機能的ドメインの同定により、C 端に存在する Leucin Zipper ドメインが重要であることが判明した。免疫沈降と LC-MS/MS アミノ酸解析を用いた結合蛋白の同定により、アクチン以外にもミオシン等の細胞骨格及び細胞運動に関連する蛋白と結合することが判明し、C7059 が肉腫の転移に関連した機能をもつという我々の仮説を支持する結果が得られた。

A. 研究目的

紡錘形肉腫の多くは、現行の化学療法に対して抵抗性であり、転移を予防する有力な手段は無い。治療の標的となる因子を同定するために、網羅的遺伝子発現解析を行い、予後とその発現が相関する遺伝子として C7059(仮称)を同定した。今年度は、C7059 蛋白の各種変異体を作成し、機能ドメインの同定を試みた。また LC-MS/MS 解析により結合蛋白の同定を試みた。

B. 研究方法

C7059 蛋白のアミノ酸配列を、各種データベースを用いた解析により、機能的ドメインに分画した。それに基づき、*in vitro mutagenesis* の系を用いて 7 種類の変異体を作成し、それぞれを C7059 陰性細胞株である Saos2 に pCAG ベクターを用いて一過性に発現させ、その形態及び機能に対する影響を解析した。また機能的に関連する蛋白を同定するために、Saos2 に一過性に発現させたのち、免疫沈降法により結合蛋白を単離、クマシーブリリアントゲルに展開した後、個々の共沈蛋白をゲルから切り出し、LC-MS/MS によりアミノ酸配列を解析した。倫理面への配慮：ヒト肉腫組織からの RNA 抽出及び発現解析実験は、京都大学医学部医の倫理委員会により承認された実験として行った。

C. 研究結果

1) 変異体解析

2ヶ所の PH ドメイン、3ヶ所の SH ドメイン、セリン及びスレオニンリン酸化部位及び Leucin Zipper ドメインのそれぞれを欠損した変異体を Saos2 で発現させたところ、Leucin Zipper ドメイン欠損変異体を発現させた場合、細胞形態が著しく変化し、細胞

がプラスチック基盤上で伸展不能となった。他の変異体では著しい形態の変化等は観察されなかった。

2) 結合蛋白の同定

免疫細胞染色及び免疫沈降法によりアクチン及び Src と結合する蛋白であることが判明していたが、LC-MS/MS 解析の結果、アクチン以外にもミオシン等の細胞骨格及び細胞運動に関連する蛋白と結合することが判明し、C7059 が肉腫の転移に関連した機能をもつという我々の仮説を支持する結果が得られた。

D. 考察

免疫組織染色により、同一腫瘍内で発現レベルに相違がある場合があることは、全体として発現レベルが高くない腫瘍において、転移浸潤に関与している場合もありうることを示すものである。転移に関連していることを示す *in vivo* の結果は、まだ得られていないが、細胞内局在及び結合する蛋白から、細胞運動、浸潤に関連する機能をもつことは明らかであり、機能ドメインの解析から蛋白間結合が機能上、重要であることが判明し、その阻害が治療につながる可能性が示唆される。

E. 結論

紡錘形細胞肉腫の生命予後に関連する遺伝子を同定し、その機能解析を行ったところ、規定する蛋白は、蛋白間結合に関与していると思われる C 端の Leucin Zipper ドメインが機能的に重要であり、アクチン以外にもミオシン等細胞運動に関連する蛋白と結合し、その制御を行っている可能性がある。

F. 健康危険情報

手術切除標本を用いた解析であり、関連する健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

Aoyama T, Toguchida J, et al.: Cell-specific epigenetic regulation of ChM-I gene expression: crosstalk between DNA methylation and histone acetylation. *Biochem Biophys Res Commun*, 365(1): 124-30, 2008

Fukiage K, Toguchida J, et al.: Expression of vascular cell adhesion molecule-1 indicates the differentiation potential of human bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 365(3): 406-12, 2008

Takenaka S, Toguchida J, et al.: Prognostic implication of SYT-SSX fusion type in synovial sarcoma: A multi-institutional retrospective analysis in Japan. *Oncol Rep*, 19(2): 467-476, 2008

Fukukawa C, Toguchida J, et al.: Radioimmunotherapy of human synovial sarcoma using a monoclonal antibody against FZD10. *Cancer Sci*, 99(2): 432-40, 2008

Nakayama T, Toguchida J, et al.: Natural course of desmoid-type fibromatosis. *J Orthop Sci*, 13(1): 51-5, 2008

Ishibe T, Toguchida J, et al.: Neuronal differentiation of synovial sarcoma and its therapeutic application. *Clin Orthop Relat Res*, 466(9): 2147-55, 2008

Ueda T, Toguchida J, et al.: Validation of radiographic response evaluation criteria of preoperative chemotherapy for bone and soft tissue sarcomas: Japanese Orthopaedic Association Committee on Musculoskeletal Tumors Cooperative Study. *J Orthop Sci*, 13(4): 304-12, 2008

Chen F, Toguchida J, et al.: Prognostic factors of pulmonary metastasectomy for osteosarcomas of the extremities. *Eur J Cardiothorac Surg*, 34(6): 1235-9, 2008

2. 学会発表

戸口田淳也: 遺伝子発現プロファイルからみた骨・軟部腫瘍の起源・分類・診断. 第41回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17 浜松)

仲俣岳晴, 戸口田淳也, 他: 大腿骨遠位部骨腫瘍に対する非蝶番型人工膝関節の使用経験. 第41回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17 浜松)

布留守敏, 戸口田淳也, 他: 肉腫転移関連因子 C7059 の機能解析および治療標的としての可能性の探索. 第41回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17 浜松)

中山富貴, 戸口田淳也, 他: 多発骨転移を生じた粘液型脂肪肉腫の3例. 第41回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (2008.7.18 浜松)

布留守敏, 戸口田淳也, 他: 肉腫転移関連因子 C70059 の機能解析. 第23回日本整形外科学会基礎学術集会 (2008.10.24 京都)

金永輝, 戸口田淳也, 他: 肉腫における ras 遺伝子の変異解析. 第67回日本癌学会総会 (2008.10.28 名古屋)

長山聡, 戸口田淳也, 他: 大腸癌にて高発現している新規遺伝子の免疫組織化学染色による発現解析. 第67回日本癌学会総会 (2008.10.28 名古屋)

布留守敏, 戸口田淳也, 他: 肉腫における転移関連新規因子 C7059 の機能解析. 第67回日本癌学会総会 (2008.10.29 名古屋)

戸口田淳也, 他: 肉腫において組織幹細胞としての特質は癌幹細胞としての特質に関連するものか. 第67回日本癌学会総会 (2008.10.29 名古屋)

戸口田淳也: 網羅的解析からの骨軟部腫瘍へのアプローチ. 第2回東京医科歯科大学硬組織疾患ゲノムセンターシンポジウム (2008.11.25 東京)

戸口田淳也: 骨軟部腫瘍の分子生物学: 診断治療への応用の現状と期待. 日本ユウイング肉腫研究グループ総会 (2009.1.17 東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

「肉腫子後判定因子及び移転阻害薬」出願中
(特願 2007-145827)

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

下腿遠位に発生した悪性骨軟部腫瘍に対する患肢温存術の有用性に関する研究

研究分担者 松峯 昭彦 三重大学医学部整形外科 講師

研究要旨 下腿遠位に発生した悪性骨軟部腫瘍に対する患肢温存術は、広範切除後の再建が困難であるため議論の多いところである。本研究の目的は下腿遠位に発生した肉腫に対する患肢温存療法の治療成績について検討することである。対象は下腿遠位に発生した骨軟部肉腫に対して患肢温存療法を行った10例である。平均経過観察期間は9年であった。骨原発の9例は全例脛骨遠位で、軟部原発の1例は下腿遠位前外側であった。腫瘍広範切除術後に行った再建は足関節固定術が3例、関節温存術が7例であった。関節を温存した手術は術中体外放射線照射骨を使用した症例が5例、人工関節に置換した症例が2例であった。腫瘍学的転帰はCDF8例、DOD2例であり、累積5年生存率および累積5年無病生存率はともに80%であった。合併症は骨接合部偽関節1例、移植骨の圧潰・骨折が3例、皮膚壊死3例、プロステーシスのゆるみ1例、局所再発1例、深部感染1例であった。局所再発を来した症例は最終的に切断術に至った。患肢温存率は90%であった。患肢機能評価は平均88%であった。下腿遠位に発生した肉腫に対する患肢温存療法は満足の結果ではあったが、合併症が多く術前に十分な説明を行うことと合併症に対する対応が重要と考えられた。

A. 研究目的

下腿遠位に発生した悪性骨軟部腫瘍に対する患肢温存術は、下腿遠位が解剖学的に軟部組織に乏しい上に切除後の骨欠損に対する再建方法が困難であるため、その有用性は議論が多い。我々は、下腿遠位に発生した骨軟部肉腫に対して一貫して患肢温存術を行ってきたので、その治療成績について検討した。

B. 研究対象と方法

対象は1986年以降に治療を行った10例（男5例、女5例）である。平均年齢は26歳（11～51歳）、平均経過観察期間は9年（2～18年）であった。部位は骨原発の9例は全例脛骨遠位で、軟部原発の1例は下腿遠位前外側であった。病理組織学的診断は骨肉腫8例、MFH、MPNSTが各1例であった。悪性腫瘍切除後の再建は、同種骨移植1例、自家処理骨移植7例（オートクレーブ骨2例、術中体外放射線照射骨5例）、プロステーシス2例であった。オートクレーブ処理骨を用いた2例は自家骨移植（遊離または血管柄付き）を併用した。これら症例に対して、腫瘍学的転帰、Kaplan-Meier法による累積5年生存率および累積5年無病生存率、合併症、患肢温存率、患肢機能評価（MSTS）について検討した。過去の症例を後ろ向きに検討した研究である。患者を特定できるような情報は示されることはない。

め倫理上問題となることはない。

C. 研究結果

腫瘍学的転帰は、CDF8例、DOD2例であり、累積5年生存率および累積5年無病生存率はともに80%であった。合併症は骨接合部偽関節1例、移植骨の圧潰・骨折が3例、皮膚壊死3例、プロステーシスのゆるみ1例、局所再発1例、深部感染1例であった。局所再発を来した症例は最終的に切断術に至った。患肢温存率は90%であった。患肢機能評価は平均88%であった。

D. 考察 及び E. 結論

今回の検討で下腿遠位発生した骨・軟部肉腫の場合においても、患肢温存術により、生命予後に悪影響を与えることなく、良好な患肢機能を得ることが出来ることが明らかとなった。しかし術後合併症が多く、下腿遠位発生した骨軟部肉腫の患肢温存術を成功させるためには、術前の十分なインフォームド・コンセントと術後の合併症に対する適切な処置が必要である。

F. 健康危険情報

本研究においては生じない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakamura T, Matsumine A, et al.: A new limb salvage surgery in cases of high-grade soft tissue sarcoma using photodynamic surgery, followed by photo- and radiodynamic therapy with acridine orange. *J Surg Oncol*, 97(6): 523-8, 2008

Hori K, Matsumine A, et al.: Asymptomatic disseminated carcinomatosis of bone marrow presenting as hyperphosphatasia: report of a case. *Acta Gastroenterol Belg*, 71(1): 271-4, 2008

Shintani K, Matsumine A, et al.: Decorin suppresses lung metastases of murine osteosarcoma. *Oncol Rep*, 19(6): 1533-9, 2008

Nakamura T, Matsumine A, et al.: Foreign-body granulomas in the trunk and extremities may simulate malignant soft-tissue tumors: report of three cases. *Acta Radiol*, 49(1): 80-3, 2008

Nakamura T, Matsumine A, et al.: Histiocytic osteolysis secondary to hyperbilirubinaemia: a case report. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 16(2): 263-6, 2008

Matsubara T, Matsumine A, et al.: Methylene blue in place of acridine orange as a photosensitizer in photodynamic therapy of osteosarcoma. *In Vivo*, 22(3): 297-303, 2008

Niimi R, Matsumine A, et al.: Primary osteosarcoma of the lung: a case report and review of the literature. *Med Oncol*, 25(2): 251-5, 2008

Takenaka S, Matsumine A, et al.: Prognostic implication of SYT-SSX fusion type in synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective analysis in Japan. *Oncol Rep*, 19(2): 467-76, 2008

Niimi R, Matsumine A, et al.: Usefulness of limb salvage surgery for bone and soft tissue sarcomas of the distal lower leg. *J Cancer Res Clin Oncol*, 134(10): 1087-95, 2008

Okuyama N, Matsumine A, et al.: Matrix metalloproteinase-1 is a crucial bone metastasis factor in a human breast cancer-derived highly invasive cell line.

Oncol Rep, 20(6): 1497-504, 2008

Matsubara T, Matsumine A, et al.: A new therapeutic modality involving acridine orange excitation by photon energy used during reduction surgery for rhabdomyosarcomas. *Oncol Rep*, 21(1): 89-94, 2009

Matsumine A, et al.: Differentiation between neurofibromas and malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1 evaluated by MRI. *J Cancer Res Clin Oncol*, in press

Nakamura T, Matsumine A, et al.: Malignant melanoma with a rhabdoid phenotype exhibiting numerous solid tumor masses; A case report. *Oncol Rep*, in press

Nakamura T, Matsumine A, et al.: Lung radiofrequency ablation in patients with pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas: An initial experience. *Cancer*, in press

松峯昭彦, 他: 【整形外科疾患に対する最新画像診断】シンチグラフィー 骨・軟部腫瘍診, 治療効果判定におけるタリウムシンチグラフィーの有用性. 関節外科, 27(10月増刊号): 197-204, 2008

松峯昭彦, 他: Current Organ Topics 骨軟部腫瘍 悪性骨軟部腫瘍における Minimally Invasive Surgery の話題. 癌と化学療法, 35: 420-423, 2008

新谷健, 松峯昭彦, 他: 分子レベルからみた整形外科疾患 Decorin による骨肉腫の肺転移抑制. 整形・災害外科, 51: 372-373, 2008

村田耕一郎, 松峯昭彦, 他: 非定型的な画像所見を示した骨肉腫の2例. 中部整災誌, 51(1): 79-80, 2008

濱口貴彦, 松峯昭彦, 他: 足関節に発生した骨形成を伴う色素性絨毛結節性滑膜炎の1例. 中部整災誌, 51(3): 551-552, 2008

今西隆夫, 松峯昭彦, 他: Plexiform schwannoma の2例. 中部整災誌 51(5): 853-854, 2008

中村知樹, 松峯昭彦, 他: 【上肢の外科 最近の進歩】上肢悪性腫瘍に対する手術の成績と問題点 上肢悪性腫瘍に対する治療の工夫. 別冊整形外科, No.54: 226-230, 2008

2. 学会発表

Nishimura A, Matsumine A, et al.: Transfection of Naked NF kappa B Decoy Oligodeoxynucleotide Suppresses Pulmonary Metastasis by Murine Osteosarcoma in the Alginate-encapsulated Tumor Spheroid Model. 54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (Mar. 2-5, 2008, San Francisco, USA)

Araki K, Matsumine A, et al.: Decorin suppresses the bone metastasis in breast cancer cell line
54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (Mar. 2-5, 2008, San Francisco, USA)

Matsubara T, Matsumine A, et al.: Injection of Naked Decoy Oligodeoxynucleotide against Nuclear Factor-kappa B into a Murine Osteosarcoma in a Spontaneous Pulmonary Metastasis Model
54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (Mar. 2-5, 2008, San Francisco, USA)

Nakamura T, Matsumine A, et al.: A new Limb Salvage Surgery in Cases of High-Grade Soft Tissue Sarcoma using Photodynamic Surgery, followed by Photo- and Radiodynamic Therapy with Acridine Orange
7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society, (Beijing, China, 2008.9.26-28)

Nakamura T, Matsumine A, et al.: Impact of Lung RFA On Multi-Adjuvant Treatment In Patients With Pulmonary Metastases From Musculoskeletal Sarcoma
7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society, (Beijing, China, 2008.9.26-28)

Satonaka H, Matsumine A, et al.: IN VIVO ANTITUMOR EFFECT OF PHOTODYNAMIC THERAPY WITH ACRIDINE ORANGE USING FLASH WAVE LIGHT ON MOUSE OSTEOSARCOMA.
7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society, (Beijing, China, 2008.9.26-28)

Niimi R, Matsumine A, et al.: Limb Salvage Surgery for Bone And Soft Tissue of The Distal Lower Leg
7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society, (Beijing, China, 2008.9.26-28)

Matsumine A, et al.: Novel Hyperthermia for Metastatic

Bone Tumors with Magnetic Materials.
7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society, (Beijing, China, 2008.9.26-28)

Tajima T, Matsumine A, et al.: SIGNIFICANCE OF THE EXPRESSION OF LRP AND PPAR- γ IN LIPOMATOUS SOFT TISSUE TUMORS
7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society, (Beijing, China, 2008.9.26-28)

Nakazora S, Matsumine A, et al.: Total Femoral Replacement after Resection of Malignant Musculoskeletal Tumors
7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society, (Beijing, China, 2008.9.26-28)

今西隆夫, 松峯昭彦, 他: Plexiform schwannoma の2例. 第110回中部日本整形外科災害外科学会学術集会 (2008.4.11-12 大津市)

小寺秀樹, 松峯昭彦, 他: 下腿血管腫より発生した骨原発類上皮性血管内皮腫の1例
第110回中部日本整形外科災害外科学会学術集会 (2008.4.11-12 大津市)

中村知樹, 松峯昭彦, 他: 急速な臨床経過を示した多発性悪性軟部腫瘍
第110回中部日本整形外科災害外科学会学術集会 (2008.4.11-12 大津市)

加藤弘明, 松峯昭彦, 他: 仙骨部に発生した endodermal cyst の1例
第110回中部日本整形外科災害外科学会学術集会 (2008.4.11-12 大津市)

中村知樹, 松峯昭彦, 他: 悪性骨軟部腫瘍に対する病巣内切除の補助療法としてのアクリジンオレンジ治療法の有効性
第110回中部日本整形外科災害外科学会学術集会 (2008.4.11-12 大津市)

仙波祐子, 松峯昭彦, 他: 多発性皮下腫瘍を呈し、malignant rhabdoid tumor と悪性黒色腫の鑑別を要した一例 第107回日本皮膚科学会総会(2008.4.18-20)

松峯昭彦, 松峯昭彦, 他: 光線力学的療法または磁性体温熱療法による転移性骨腫瘍による転移性骨腫瘍に対する minimal invasive surgery

第 81 回日本整形外科学会学術総会
(2008.5.22-25 札幌市)

國分直樹, 松峯昭彦, 他: 多発性皮膚扁平上皮癌が
発生した interferon γ receptor 欠損症の 1 例
第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会.
(2008.7.17-18 浜松)

内藤陽平, 松峯昭彦, 他: 転移性腰椎絨毛癌の 1 例
第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会.
(2008.7.17-18 浜松)

濱口貴彦, 松峯昭彦, 他: 当院における滑膜肉腫の
治療成績
第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会.
(2008.7.17-18 浜松)

西村明展, 松峯昭彦, 他: NF- κ B デコイ導入による
マウス骨肉腫の肺転移抑制効果 アルジネート三
次元培養システムでの検討
第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会.
(2008.7.17-18 浜松)

明田浩司, 松峯昭彦, 他: マウス骨肉腫細胞を用い
たアルジネート三次元培養システムの開発
第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会.
(2008.7.17-18 浜松)

新美豊, 松峯昭彦, 他: 下腿近位部に発生した骨・
軟部腫瘍に対する腫瘍用人工膝関節置換術の治療
成績 平均 13 年の検討
第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会.
(2008.7.17-18 浜松)

中村知樹, 松峯昭彦, 他: 高悪性度原発性軟部肉腫
に対するアクリジンオレンジ治療法の治療成績
第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会.
(2008.7.17-18 浜松)

加藤弘明, 松峯昭彦, 他: 悪性石灰化上皮腫の 1 例
第 11 回骨軟部腫瘍セミナー (2008.9.16 金沢)

中村知樹, 松峯昭彦, 他: 多血小板血漿 (RPR) を
用いた骨形成促進-骨腫瘍への応用-
第 11 回骨軟部腫瘍セミナー (2008.9.16 金沢)

中村知樹, 松峯昭彦, 他: 肉腫患者における肺結節
のマネージメント

第 11 回骨軟部腫瘍セミナー (2008.9.16 金沢)

松峯昭彦, 他: スポンサーセッション: 骨ペース
ト手技の現状と展望: 磁性体含有リン酸カルシウム
骨ペーストを用いた骨腫瘍に対する温熱療法
第 14 回日本最小侵襲整形外科学会
(2008.10.11-12 富山)

荒木健太郎, 松峯昭彦, 他: デコリンによる乳癌細
胞株における骨転移抑制効果
第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2008.10.23-24 京都)

里中東彦, 松峯昭彦, 他: 高骨転移能を有する癌細
胞株に対するアクリジンオレンジ光線力学的療法
の殺腫瘍細胞効果
第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2008.10.23-24 京都)

西村明展, 松峯昭彦, 他: 骨・軟部腫瘍における分
子・細胞標的 NF-kappa B デコイ導入はマウス骨肉
腫の肺転移を抑制する マウス骨肉腫三次元培養
システムでの検討
第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2008.10.23-24 京都)

明田浩司, 松峯昭彦, 他: マウス骨肉腫細胞を用い
たアルジネート三次元培養システムの開発と自然
肺転移モデルへの応用
第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2008.10.23-24 京都)

松峯昭彦, 他: ワークショップ「骨転移に対する治
療戦略」: 転移性骨腫瘍に対する磁性体温熱療法
第 46 回日本癌治療学会総会
(2008.10.30-11.1 名古屋市)

川井章, 松峯昭彦, 他: 全国骨・軟部腫瘍登録電子
化の歩みと今後の展望
第 46 回日本癌治療学会総会
(2008.10.30-11.1 名古屋市)

中村知樹, 松峯昭彦, 他: 主題: 当科における良性
骨軟部腫瘍治療後骨欠損部に使用したリン酸カル
シウム骨ペースト使用例の術後成績
第 28 回セラミックインプラント研究会
(2008.12.6 横浜)

荒木健太郎, 松峯昭彦, 他 :
Decorin による骨転移抑制効果
第 31 回近畿肉腫研究会 (2008.12.13 城之崎)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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