

G. 研究発表

1. 論文発表

Fukukawa C, Toguchida J, et al.:

Activation of the non-canonical Dvl-Rac1-JNK pathway by Frizzled homologue 10 in human synovial sarcoma. *Oncogene*, 28(8):1110-20,2009

Matsubara H, Toguchida J, et al.:

Involvement of ERK activation in human osteosarcoma cell resistance to the HDAC inhibitor FK228.

J. Pharmacol Exp Ther, 328(3):839-48,2009

Nagayama S, Toguchida J, et al.:

Inverse correlation of the up-regulation of FZD10 expression and the activation of beta-catenin in synchronous colorectal tumors.

Cancer Sci, 100(3):405-12,2009

Katakura H, Toguchida J, et al.:

Mediastinal synovial sarcoma.

Thorac Cardiovasc Surg, 57(3):183-5,2009

Toguchida J, et al.:

Molecular genetics of sarcomas: Applications to diagnoses and therapy.

Cancer Sci, 100(9):1573-80, 2009

Okoshi K, Toguchida J, et al.:

A case report of pathologically complete response of a huge rectal cancer after systemic chemotherapy with mFOLFOX6. *Jpn J. Clin Oncol*, 39(8):528-33,2009

Morikawa H, Toguchida J, et al.:

A case of primary synovial sarcoma of the thorax with a variant SYT-SSX1 fusion transcript.

Ann Thorac Surg, 88(1):297-300,2009

Chen F, Toguchida J, et al.:

Repeat resection of pulmonary metastasis is beneficial for patients with osteosarcoma of the extremities. *Interact. Cardiovasc Thorac Surg*, 9(4):649-53,2009

2. 学会発表

Kajita Y, Toguchida J, et al.:

Functional analysis of a novel soft tissue sarcoma metastasis-associated molecule in prostate cancer

第30回 Congress of Societe Internationale d'Urologie 国際泌尿器科学会 (2009.11.4 Shanghai)

梶田洋一郎, 戸口田淳也, 他:

新規軟部肉腫転移関連遺伝子 C7059 の前立腺癌における機能解析

第97回日本泌尿器科学会総会 (2009.4.16 岡山)

仲俣岳晴, 戸口田淳也, 他:

小児下肢悪性骨腫瘍に対する

伸長型人工関節の治療成績

第18回小児固形腫瘍研究会 (2009.5.22 京都)

河田紗耶架, 戸口田淳也, 他:

多発骨転移を伴った右腸骨原発 Ewing 肉腫の1女児例 第18回小児固形腫瘍研究会 (2009.5.22 京都)

梶田洋一郎, 戸口田淳也, 他:

新規軟部肉腫転移関連遺伝子 C7059 の前立腺癌における機能解析

第25回近畿肉腫研究会(2009.5.27 守山)

梶田洋一郎, 戸口田淳也, 他:

Sp3 は新規肉腫転移関連遺伝子 C7059 の発現を制御する. 第68回日本癌学会総会 (2009.10.1 横浜)

布留守敏, 戸口田淳也, 他:

肉腫において C7059 はポドゾームの形成を介して細胞浸潤に関与する.

第68回日本癌学会総会 (2009.10.3 横浜)

大部聡, 戸口田淳也, 他:

頸椎原発脊索腫の1例.

第19回小児固形腫瘍研究会 (2009.11.19 京都)

中山富貴, 戸口田淳也, 他:

重粒子線治療を行った体幹部骨肉腫の治療成績.

第19回小児固形腫瘍研究会 (2009.11.19 京都)

玉置さくら, 戸口田淳也, 他:

Oncogenic regulation of FZD10 in synovial sarcoma.

第32回日本分子生物学会年会 (2009.12.9.横浜)

玉置さくら, 戸口田淳也, 他:

Oncogenic regulation of the synovial sarcoma associated gene, FZD10.

第33回近畿肉腫研究会 (2009.12.19 大阪)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

「肉腫予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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

三次元有限要素法による大腿骨骨腫瘍患者の骨折予測

研究分担者 羽鳥 正仁 東北大学大学院医学系研究科整形外科 准教授

研究要旨 長管骨に溶骨性病変が存在した場合の病的骨折の危険性について、これまでに X 線や CT 画像の retrospective な評価から骨折予測を行ったものや、屍体骨を掘削して破断実験を行い骨強度の評価を行った報告がみられる。しかし正確にどの程度の荷重で骨折が起こりえるか予測できるような指標は未だない。我々は大腿骨の CT データから作成した 3 次元モデルに仮想の欠損を作成し、長管骨の溶骨性病変をシミュレートした。欠損の大きさ、位置を変化させ、3 次元有限要素法を用いた骨強度解析を行った。

A. 研究目的

有限要素解析を用いて、溶骨性病変の局在と骨強度の関係を調べること。

B. 研究方法

33 歳男性と 65 歳女性のボランティアを対象として大腿骨全長の CT を 1mm 厚で撮影した。モデルの作成、有限要素解析は Mechanical Finder（計算力学センター）で行った。骨幹部狭部に様々な大きさ直径の球状の欠損を作成し、前後方向の位置を 2mm ずつ変化させた。荷重軸方向に荷重をかけ、荷重を次第に大きくして、骨皮質が破壊され始める荷重を骨折荷重として計測した。また、球状欠損の中心を通る断面において皮質欠損率を測定して、皮質欠損率と骨折荷重の相関関係を調べた。

（倫理面への配慮）

東北大学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

直径 5mm の球状欠損では皮質欠損率と骨折荷重との相関は低かったが ($r=0.19$)、直径 30mm の球状欠損では高い相関関係がみられた ($r=0.94$)。また、皮質欠損率が 60% の場合、欠損が皮質を貫通している場合は、骨強度が約 37.5% に低下するが、皮質を貫通していない場合は、約 75% の低下であった。

D. 考察

欠損の大きさや位置による骨強度の変化を詳細に検討した。これまでの retrospective な画像評価では画像撮影時と骨折時の時間的解離の問題があり正確な評価が困難であった。また、屍体骨の破断実験では骨内部の腫瘍の再現が難しい。今回の研究結果を外挿することによって個々の症例の病的骨折を予測する非常に有用な判断材料になりえる。

E. 結論

腫瘍の大きさと位置による骨強度を計測することで、病的骨折を予測するための有用な指標となりえる。

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

千葉大介, 羽鳥正仁, 他:

大腿骨における溶骨性腫瘍病変の形態と骨強度の関係 —三次元有限要素法を用いた解析—
第 24 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2009.11.5-6 横浜)

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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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 松峯 昭彦 三重大学医学部整形外科 講師

研究要旨 肉腫患者の治療中、治療後に肺結節が出現することをしばしば経験するが、病変が小さい場合などその質的診断が確定できないことが多い。今回われわれは、当科における肉腫患者 53 例の肺結節について胸部 CT を用いた詳細な検討を行った。肺結節の診断に有用である因子は結節の大きさのみであった。すなわち結節発見時の大きさが 5mm 以下の場合、良性である可能性が高かった。

肺結節の大きさが 5mm 以下であれば、経過観察し 3 ヶ月後に CT スキャン撮影し経過を注意深く観察することが重要であり、5mm を超える結節や、経過観察中に増大してきた場合は、外科的切除などの積極的治療の適応にあることが明らかとなった。

A. 研究目的

肉腫患者の治療中、治療後に肺結節が出現することをしばしば経験するが、病変が小さい場合などその質的診断が確定できないことが多い。今回われわれは、当科における肉腫患者の肺結節について胸部 CT を用いた詳細な検討を行うことにより、不必要な検査や治療を廃した肉腫肺転移の標準的診断治療のガイドラインを作成することを目的とした。

B. 研究方法

当科にて治療を行った原発性骨軟部肉腫患者 206 例を対象とした（分化型脂肪肉腫は除外）。肺結節の良悪性の診断は、1)組織学的診断、2)明らかな肺結節の増大、結節数の増加、3)肺外転移巣の出現、のいずれかを満たすものを肺転移とし、1)組織学的診断、2)6 か月以上大きさの変化がない肺結節、のいずれかを満たすものを良性とした。70 例に肺結節を認めていたが、CT にて経過観察が不可能であった 17 例を除く、53 症例で検討をおこなった。平均年齢は 48 歳、男性 24 例、女性 29 例、平均経過観察期間は 36 ヶ月であった。組織学的診断は、骨肉腫 15 例、MFH8 例、脂肪肉腫 6 例、MPNST・滑膜肉腫・平滑筋肉腫が 4 例、他 12 例であった。これらについて、retrospective に患者背景(年齢、性、肺結節の数・大きさなど)と肺結節の診断との間で有用な因子を検討し、さらに生命予後に及ぼす影響についても検討した。

(倫理面への配慮)

- ① 本研究は研究協力者の自発的同意と協力により行い、どの段階でも同意を撤回でき、拒否による不利益はない。
- ② すべての研究協力は十分なインフォームド・コ

ンセントに基づいてのみ行われる。

- ③ 心身への負担・侵襲・危険性は最大限軽減ないし回避する努力と工夫を行う。
- ④ 個人情報及び個人情報の漏洩による研究協力者の心理的・社会的不利益が生じないよう最大限の配慮と対策を講じる。
- ⑤ 臨床研究に関する倫理指針（平成 16 年厚生労働省告示第 459 号）に従い研究を行った。

C. 研究結果

臨床診断は転移性肺腫瘍が 38 例、良性が 15 例であった。肺結節の診断に有用である因子は結節の大きさのみであった。すなわち結節発見時の大きさが 5mm 以下の場合、良性である可能性が高いと考えられた。そして、診断時の結節の大きさが 5mm 以下である場合、その症例における生命予後は有意に良好であった($p<0.02$)。また、良性と診断した症例は、経過中肺結節を認めなかった症例 136 例と比較して、その生命予後に有意差を認めず、良好であった($p=0.91$)。

D. 考察

今回の研究で、肺結節の大きさが 5mm 以下であれば、この時点で治療を考える必要はなく、3 ヶ月後に再度胸部 CT スキャンを撮影して腫瘍の増大の有無を確認する。5mm を超える結節や、経過観察中に増大してきた場合は、外科的切除などの治療を行うことで、良好な肺転移のマネジメントが実践できると考えられた。

E. 結論

- 1) 肺結節の大きさが 5mm 以下であれば、経過観

察し3ヶ月後にCTスキャン撮影。

- 2) 5mm を超える結節や、経過観察中に増大してきた場合は、外科的切除などの治療を行う。

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.:

Malignant melanoma with a rhabdoid phenotype exhibiting numerous solid tumor masses; A case report .
Oncol Rep, 21(4):887-91,2009

Nakamura T, Matsumine A, et al.:

Lung radiofrequency ablation in patients with pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas: An initial experience, Cancer 115(16):3774-81,2009

Araki K, Matsumine A, et al.:

Decorin suppresses bone metastasis in a breast cancer cell line. Oncology, 77(2):92-9,2009

Naito Y, Matsumine A, et al.:

Lumbar metastasis of choriocarcinoma
Spine, 34(15): E538-43,2009

Nakamura T, Matsumine A, et al.:

Management of small pulmonary nodules in patients with sarcoma. Clin Exp Metastasis, 26(7):713-8,2009

Akeda K, Matsumine A, et al.:

Three-dimensional alginate spheroid culture system of murine osteosarcoma. Oncol Rep, 22(5):997-1003,2009

Niimi R, Matsumine A, et al.:

The expression of hDlg as a biomarker of outcome in malignant fibrous histiocytomas.
Oncol Rep, 23(3):631-638,2010

Niimi R, Matsumine A, et al.:

Epithelioid hemangioendothelioma after radiotherapy for congenital hemangioma: a case report.
Med Oncol, in press,2009

松峯昭彦, 他:

【骨軟部腫瘍診断のピットフォールー誤診とその要因一】 骨・軟部腫瘍の生検診断のピットフォー

ル. 関節外科, 28(2):207-215,2009

濱口貴彦, 松峯昭彦, 他:

当院における小児骨肉腫の治療成績
中部整災誌, 52(4):837-838,2009

中村知樹, 松峯昭彦, 他:

急速な臨床経過を呈した多発性悪性黒色腫の1例
整形外科, 60(12):1277-1280,2009

中村知樹, 松峯昭彦, 他:

内転筋群発生の軟部肉腫における治療成績
整形外科, 60(9):951-955,2009

松峯昭彦, 他:

入門腫瘍内科学, 骨軟部腫瘍
篠原出版新社, pp214-217,2009

2. 学会発表

Asanuma K, Matsumine A, et al.:

The inhibition of coagulation activity by warfarin down-regulates lung metastasis, 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (2009.2.22-25 Las Vegas)

Niimi R, Matsumine A, et al.:

Expression of SAP97 as a biomarker of outcome in malignant fibrous histiocytomas, 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (2009.2.22-25 Las Vegas)

Nakazora S, Matsumine A, et al.:

Fibulin-3 suppress the chondrogenic differentiation by preventing the cleavage of N-cadherin. 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (2009.2.22-25 Las Vegas)

Nishimura A, Matsumine A, et al.:

Three-dimensional alginate spheroid culture system of murine osteosarcoma. 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (2009.2.22-25 Las Vegas)

Akeda K, Matsumine A, et al.:

Lumbar spine of spontaneously developing osteoarthritis mouse (STR/ort mouse)-radiological and histological study- 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (2009.2.22-25 Las Vegas)

松峯昭彦, 他:

【主題】骨盤腫瘍の治療の工夫
悪性骨盤腫瘍に対する制御型人工関節の治療成績
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2009.7 横浜)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:

【最優秀演題発表】肉腫患者における肺結節のマネージメント 第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (2009.7 横浜)

新美壘, 松峯昭彦, 他:

悪性線維性組織球腫における hDLG1
発現と予後の検討
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2009.7 横浜)

濱口貴彦, 松峯昭彦, 他:

下肢悪性骨腫瘍に対する患肢温存術
一術後 10 年以上経過例の検討一
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2009.7 横浜)

松原孝夫, 松峯昭彦, 他:

前腕、手部悪性骨・軟部腫瘍に対する
低侵襲手術 AO therapy の有用性
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2009.7 横浜)

植村剛, 松峯昭彦, 他:

ゲフィチニブ投与により肺癌骨転移が
改善した 2 例
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2009.7 横浜)

堀和一郎, 松峯昭彦, 他:

脳神経膠腫 (退形成星状細胞腫) を合併した
Ollier 病の 1 例
第 42 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2009.7 横浜)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:

良性骨腫瘍治療後の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治療成績
第 113 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会
(2009.10.2-3 神戸)

里中東彦, 松峯昭彦, 他:

長管骨病的骨折に対する超弾性形状記憶合金製髓内釘の臨床応用
第 113 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会
(2009.10.2-3 神戸)

新美壘, 松峯昭彦, 他:

膝周囲に発生した骨軟部腫瘍に対する腫瘍人工膝関節置換術の治療成績
第 113 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会
(2009.10.2-3 神戸)

三浦良浩, 松峯昭彦, 他:

下腿血管腫により尖足を生じた 2 例
第 113 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会
(2009.10.2-3 神戸)

新美壘, 松峯昭彦, 他:

Spindle cell sarcoma における hDLG1 発現と予後の検討
第 24 回日本整形外科学会 基礎学術集会
(2009.11.5-6 横浜)

松峯昭彦:

小児の骨・軟部腫瘍
第 7 回東海小児整形外科学術研究会
(2009.12.20 名古屋)

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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

悪性末梢神経鞘腫瘍に対する化学療法

研究分担者 横山 良平 九州がんセンター整形外科 医長

研究要旨 悪性末梢神経鞘腫瘍の進行例および切除困難例に対して、イホスファミド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチンを用いた化学療法を行った。7例中6例にこれら4剤を投与し、1例には前2者のみを投与した。4剤を投与した6例中4例が奏功し、CR1例、PR3例であった。この腫瘍は化学療法に抵抗性と考えられる向きも多いが、今回の結果からは化学療法に反応する可能性が高いと考えられた。

A. 研究目的

悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）は高悪性度軟部肉腫の一つであり、手術のみによる治療成績は不良である。他の高悪性度軟部肉腫と同様に全身補助化学療法が望まれるが、化学療法剤への反応については意見の一致を見ていない。そこで、MPNSTに対する化学療法の有用性を確認するために主に進行例を対象にしてイホスファミド（IFO）、ドキソルビシン（ADR）、シクロホスファミド（CPM）、ビンクリスチン（VCR）を用いて化学療法を行った。

B. 研究方法

2002年から2009年までに当科で治療したMPNSTのうち、十分な切除縁を確保することが困難と考えられた局所限局例および遠隔転移例を連続的に選択して対象とした。限局例が4例、転移例が3例であった。男性4人、女性3人、年齢は15歳から43歳（平均29.6歳）であった。7例中6例に対して、IFO、DOX、CPM、VCRの4剤を、IFOは単独で2.8g/m²/日×5日（計14g/m²）のスケジュールで投与し、3週間後にVCR（1.5mg/m²/日）+DOX（30mg/m²/日×2日）+CPM（900mg/m²/日×2日）を投与した。この組み合わせを1サイクルとして2サイクル行った後に効果判定を行った。1例に対してはIFOとDOXの2剤を同じコースで、IFO（2g/m²/日×5日）+DOX（30mg/m²/日×2日）として投与し、これを2コース投与した後効果判定を行った。（倫理面への配慮）

既に軟部肉腫に対して使用されている薬剤であり、組み合わせについてはEwing肉腫や骨肉腫等で安全性が確認されている。他に有効な治療法がないことを説明した後に、本人の同意を書面で得た後に投与を行った。

C. 研究結果

限局例では1例のみがPRで、他の3例はSDであった。一方、転移例では全例が反応し1例がCR、2例がPRであった。CRの1例は、その後さらに2サイクルを追加して治療を行い、24か月CRを維持している。反応した例はすべて4剤投与例であった。有害事象として、全例にgrade 3以上の好中球減少が見られ、全コースの約80%でgrade 4となった。しかし敗血症に至るものはなかった。非血液毒性では悪心と嘔吐が50%以上に出現し、grade 3がそれぞれ24%、9%であった。

D. 考察

MPNSTは化学療法に抵抗性と考えられることが多かったが、今回の結果からはむしろ滑膜肉腫などと同様に化学療法に反応する例が少なからず存在することが示唆された。

E. 結論

切除後に遠隔転移のリスクが高いAJCC 期の患者に対して補助化学療法の試験を行う対象疾患としてMPNSTも加える意義は高いと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Oda Y, Yokoyama R, et al.:

Chemokine receptor CXCR4 expression is correlated with VEGF expression and poor survival in soft-tissue sarcoma. Int J Cancer, 124(8):1852-1859,2009

横山良平:

骨悪性線維性組織球腫の臨床病理
臨床と病理, 27(2):132-136,2009

横山良平:

限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の外科治療
小児がん, 46(3):307-310,2009

森松克哉, 横山良平, 他:

Proximal type epithelioid sarcoma の 1 例
診断病理, 26(4):257-259,2009

2. 学会発表

生越章, 横山良平, 他:

再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽
性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験
—医師主導型試験の多施設共同研究—
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

藤村謙次郎, 横山良平, 他:

オピオイドを用いた骨・軟部腫瘍術後の疼痛コント
ロール
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

横山良平, 他:

悪性末梢神経鞘腫瘍に対する化学療法
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

佐々木大, 横山良平, 他:

骨・軟部腫瘍領域における四肢切断後幻肢痛の治療
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

坂本昭夫, 横山良平, 他:

骨梗塞と関連したと考えられた脛骨発生骨悪性線
維性組織球腫 (骨 MFH) の 1 例
第 118 回西日本整形・災害外科学会
(2009.11.14 長崎)

土持兼信, 横山良平, 他:

小児血液腫悪性腫瘍の治療に合併した骨壊死: 外科
的治療を要した 4 例
第 51 回日本小児血液学会/第 25 回日本小児がん学会
(2009.11.27 浦安)

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

高悪性度骨軟部肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究

研究分担者 阿部 哲士 帝京大学医学部整形外科 准教授

研究要旨 固形癌の治療効果判定基準に対する術前治療例における画像診断上での腫瘍サイズ変化による治療効果判定と術後病理組織変化について検証した。

A. 研究目的

術前治療の画像効果判定は、主に腫瘍サイズの変化で評価を行っている。しかし、腫瘍サイズの変化の評価のみでは術前治療による腫瘍組織の変性や壊死が十分に反映されないことを多く経験する。また、悪性骨腫瘍では、骨外部分の腫瘍は腫瘍の組織変化によりサイズの変化に反映されるが、骨内部分の腫瘍はその組織変化をサイズ変化により評価することは困難である。

本研究の目的は 1.術前放射線療法を受けた四肢及び体幹発生軟部肉腫について、照射前後のサイズ変化と臨床的因子との関連を明らかにすること。2.術前化学療法を行った悪性骨腫瘍に対して、骨外腫瘍の縮小率をもとにした日本整形外科学会画像効果判定基準と組織壊死率との関連を比較した。

B. 研究方法

- 1) 術前放射線療法を受けた原発性軟部肉腫 91 例を評価対象とした。腫瘍サイズが増大した群を group1、サイズ変化なし、もしくは縮小した群を group2 と分類し臨床的因子との関連について検討した。
- 2) 術前化学療法を行った悪性骨腫瘍 29 例に対して、骨外腫瘍の縮小率と手術切除標本の組織壊死率との関連を比較した
(倫理面への配慮) 画像評価のみの検討であり、疾患以外の個人情報 は検討していない

C. 研究結果

術前放射線療法を受けた四肢及び体幹発生軟部肉腫 91 例のうち 28 例が group1,63 例が group2 に分類された。局所再発率、遠隔再発率、生存率はそれぞれ group1 : 90.5%, 64.4%, 62.9%、group2 : 85.7%, 60.8%, 68.9% でありいずれも両群間で有意差を認めなかった。両群間で平均観察期間、腫瘍サイズ、発生部位、深度、compartment status、病理学的悪性度、術式、surgical margin に有意差は見られなかった。腫瘍内出血、嚢胞性変化、放射線性浮腫などの器質的な変化が group1 では 17/28(61%), group2 では

11/63(17%)と腫瘍サイズが増大した群の方により多くみられた。悪性骨腫瘍においては組織学的に壊死率を 90%で有効、無効に分け、また画像効果判定を 30%以上の縮小を有効として判定することにより感度 77.8%、特異度 90.9%、Accuracy82.8%が得られた。しかし、骨外腫瘍が骨硬化したものや、嚢胞性変化を来した症例では高い組織学的な壊死率を得られているにもかかわらず、画像上では縮小所見を認められなかった。

D. 考察

術前治療により腫瘍内出血、嚢胞性変化、放射線性浮腫などの器質的な変化が照射後の画像で確認された場合は腫瘍サイズが増大しても、放射線療法の効果がないとは言いきれないと考えられる。悪性骨腫瘍においては、術前化学療法により骨硬化したものや、嚢胞性変化を来した症例では日本整形外科学会画像効果判定基準を用いることは妥当ではないと考える。

E. 結論

骨・軟部肉腫において腫瘍サイズ変化のみでは治療効果判定基準としては不十分な場合がある。腫瘍が縮小しなかった症例においても、腫瘍内部の組織学的変化を考慮し加味した評価法が必要となる。

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

Abe S, Miki Y, et al.:

Endoscopic Curettage and Percutaneous Injection of Calcium Phosphate Cement for Symptomatic Solitary Cyst. ISOLS 2009 (2009.9.23-26 Boston)

Miki Y, Abe S, et al.:

Clinical Significance of Size Change During
Radiotherapy of Soft Tissue Sarcoma.

ISOLS 2009 (2009.9.23-26 Boston)

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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

難治性骨・軟部肉腫に対する自家末梢血幹細胞移植を併用した高用量化学療法の検討

研究分担者 舘崎 慎一郎 千葉県がんセンター整形外科 診療部長

研究要旨 難治性骨・軟部肉腫のうち、今回は特に難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)における自家末梢血幹細胞移植(PBSCT)を併用した高用量化学療法の有用性と問題点について検討した。1995年4月より当科でPBSCTを行なったESFT 16例について、治療関連合併症や転帰などを検討した。治療関連合併症としては、白血球減少時の発熱、嘔吐や下痢などの消化器症状、慢性肝障害、粘膜障害、皮膚の剥離や色素沈着、帯状疱疹などを認めたが、対症療法にて対処可能であった。転帰は死亡9例(平均22.1ヶ月)、無病生存7例(平均73.1ヶ月)で、PBSCT後の5年累積生存率は42.8%であった。長期無病生存例が4例みられ、本法は難治性ESFTに対して有用な治療法と考えられた。

A. 研究目的

難治性骨・軟部肉腫に対する自家末梢血幹細胞移植(PBSCT)を併用した高用量化学療法の有用性について検討することを目的に研究を行った。

当科では、通常の化学療法では長期生存が期待できない難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)に対して、PBSCTを併用した高用量化学療法を行ってきた。そこで今回は、特にESFTにおけるPBSCTの有用性と問題点について検討した。

B. 研究方法

1995年4月より当科でESFTに対してPBSCTを併用した高用量化学療法を行なったのは、Ewing肉腫10例、Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET)6例の計16例である。内訳は男性12例、女性4例で、PBSCT施行時の年齢は平均20.2歳であった。初診時多発転移例、経過中に多発転移を生じた例、治療終了後に多発転移にて再燃した例、原発巣切除不能例など、いずれも通常の化学療法ではコントロールできない難治例であった。高用量化学療法として、busulfan 4mg/kg×4, melphalan 140mg/m², thio-TEPA 200mg/m²×3を用いた。これらの症例について、末梢血幹細胞の採取(PBSCH)、PBSCT後の骨髄機能の回復、治療関連合併症、転帰などを検討した。

(倫理面への配慮)

後方視野的な研究であり、対象患者から書面による同意はとっていない。しかし、研究を実行するにあたり対象患者の特定ができないように十分に配慮した。また、治療にあたっては、治療法の選択およびその利点欠点について患者に十分に説明し、患者自身が治療法を選択できるように配慮し、書面による同意を得て治療を行なった。

C. 研究結果

ほとんどの症例で、1～2回のPBSCHで移植に必要な末梢血幹細胞を採取することができた。CD34+細胞数で平均 2.5×10^6 /kgの移植を行っており、全例で骨髄の生着が得られ10日から2週間で骨髄機能の回復がみられた。治療関連合併症としては、白血球減少時の発熱、嘔吐や下痢などの消化器症状、慢性肝障害、粘膜障害、皮膚の剥離や色素沈着、帯状疱疹などを認めたが、対症療法にて対処可能であり、腎不全や肝内血管閉塞症や二次性白血病などの重篤な副作用はみられなかった。転帰は死亡9例(平均22.1ヶ月)、無病生存7例(平均73.1ヶ月)で、PBSCT後の5年累積生存率は42.8%であった。

D. 考察

難治症例を対象としているにもかかわらず、長期無病生存例が4例(163ヶ月、160ヶ月、127ヶ月、60ヶ月)みられ、症例を選べば、本法は難治性ESFTに対して有用な治療法と考えられた。また、PBSCT後早期に全身多発転移を生じて死亡した症例が3例あり、それらの症例では末梢血幹細胞中に腫瘍細胞が混入していた可能性も考えられる。理想的には、通常化学療法や手術で腫瘍がない状態にした後に、最後の切り札的治療としてPBSCTを行なうのが良いと思われる。今後は、多数回PBSCTの検討や高用量化学療法のレジメの改善が課題と思われる。二次性白血病や不妊などについては、長期間嚴重に経過を観察する必要があると思われる。まだまだ問題点も多く、現時点では通常の化学療法で治る患者にまで本法の適応を広げる必要はないと考える。

E. 結論

難治性の ESFT に対する PBSCT を併用した高用量化学療法は、症例を選べば有用であると思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yonemoto T, Tatezaki S, et al.:

Recently intensified chemotherapy for high-grade osteosarcoma may affect fertility in long-term male survivors. *Anticancer Res*, 29(2):763-767,2009

Iwamoto Y, Tatezaki S, et al.:

Multiinstitutional phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma (NECO study) in Japan: NECO-93J and NECO-95J.

J Orthop Sci, 14(4):397-404,2009

Yonemoto T, Tatezaki S, et al.:

Psychosocial outcomes in long-term survivors of high-grade osteosarcoma: A Japanese single-center experience. *Anticancer Res*, 29(10):4287-4290,2009

2. 学会発表

米本司, 舘崎慎一郎, 他:

骨肉腫の長期生存者における結婚と生殖能について. 第 82 回日本整形外科学会学術集会
(2009.5.14-17 福岡)

米本司, 舘崎慎一郎, 他:

骨肉腫の長期生存者の心理社会的な転帰.
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

米本司, 舘崎慎一郎, 他:

骨肉腫経験者の QOL.
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

米本司, 舘崎慎一郎, 他:

骨肉腫の長期生存者の心理社会的な転帰.
第 25 回日本小児がん学会学術集会
(2009.11.27-29 浦安)

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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

脂肪性軟部腫瘍における LRP および PPAR γ の発現

研究分担者 望月 一男 杏林大学医学部整形外科 教授

研究要旨 脂肪分化を制御する代表的分子である low-density lipoprotein receptor-related protein (以下 LRP)および核内転写因子 peroxisome proliferator-activated receptor(以下 PPAR γ)の脂肪系軟部腫瘍における発現を免疫組織化学的に解析した。両分子の発現頻度は腫瘍の悪性度と正の相関関係を示し、腫瘍の悪性度を規定している可能性を示唆した。

A. 研究目的

脂肪性軟部腫瘍の分化を制御する分子機構は不明な点が多い。脂肪分化を制御する代表的分子である膜受容体蛋白 low-density lipoprotein receptor-related protein (以下 LRP)および核内転写因子 peroxisome proliferator-activated receptor(以下 PPAR γ)は、種々の癌腫においてもその生物学的特性を制御していると報告されている。そこで今回これらの分子の脂肪系腫瘍における発現を解析しその意義を検討した。

B. 研究方法

54例の脂肪系腫瘍において LRP および PPAR γ の発現を免疫組織化学的に解析した。オートクレーブ 121°C, 20分 で抗原賦活を行った後にデキストランポリマー法 (Dako ENVISION キット/HRP) を用いて染色を行った。LRP および PPAR γ に対する一次抗体は Clone 5A6 Mouse Monoclonal Immunoglobulin (PROGEN) および Clone 6E3-F1 Mouse Monoclonal Immunoglobulin(SANTA CRUZ)を用いた。4°C overnight の一次抗体反応を行った後に、デキストランポリマー (ペルオキシダーゼ標識デキストラン結合抗マウスイムノグロブリン・ヤギポリクローナル抗体) および 3,3-diaminobenzidine (DAB)を用いて発色した。400倍における陽性細胞数が最大となる視野を選択、対象視野腫瘍細胞 600個 に対する陽性細胞数をカウントし、(陽性細胞数/対象視野腫瘍細胞 600個)×100を陽性率とした。腫瘍の分化度と発現率の関係、およびこれら 2分子の発現率の相関を解析した。統計処理は Kruskal-Wallis test, Steel-Dwass test および Mann-Whitney U test を用いた。

(倫理面への配慮)

当施設 IRB の承認を得た。個人情報の保護に配慮するとともに、検体の使用にあたっては文書で患者からの同意を得た。

C. 研究結果

LRP および PPAR γ の発現は全症例中 50 (92.6%) および 44 (81.5%) 例で確認された。LRP の発現率は脂肪腫と比較して、高分化型脂肪肉腫, 多形型脂肪肉腫, 脱分化脂肪肉腫で有意に亢進していた。PPAR- γ の発現率は脂肪腫および高分化型脂肪肉腫と比較し粘液型脂肪肉腫, 多形型脂肪肉腫, 脱分化脂肪肉腫で有意に亢進していた。またこれら 2分子の発現率に有意な相関を認めた。

D. 考察

LRP および PPAR γ は脂肪分化の制御以外に、腫瘍の悪性度の制御などの多くの機能が報告されている。今回の検討ではこれらの分子は、脂肪性腫瘍において腫瘍の悪性度を規定したと考えられる。

E. 結論

LRP および PPAR γ が、脂肪性腫瘍の生物学的特性を規定している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Morii T, Mochizuki K, et al.:

Soft tissue reconstruction using vascularized tissue transplantation following resection of musculoskeletal sarcoma: evaluation of oncologic and functional outcomes in 55 cases.

Ann Plast Surg, 62(3): 252-257,2009

Morii T, Mochizuki K, et al.:

Continuous decompression using a cannulated ceramic pin for simple bone cysts.

J Orthop Surg(Hong Kong), 17(1):62-66,2009

Kishino T, Mochizuki K, et al.:
Unusual sonographic appearance of synovial sarcoma arising from the anterior abdominal wall.
J Clin Ultrasound, 37(4):233-5,2009

Morii T, Mochizuki K, et al.:
Treatment outcome of enchondroma by simple curettage without augmentation. J Orthop Sci, 15(1):112-117,2010

Tajima T, Mochizuki K, et al.:
Significance of LRP and PPAR- γ Expression in Lipomatous Soft Tissue Tumors.
The Open Orthopaedics Journal, in press

Fujino T, Mochizuki K, et al.:
Sporadic osteogenesis imperfecta type V in an 11-year-old Japanese girl. J Orthop Sci, in press

森井健司, 望月一男:
見落とししやすい整形外科疾患—診かた治しかたのコツ—骨軟部悪性腫瘍—
Monthly book orthopaedics, 22:121-127,2009

2. 学会発表

Morii T, Mochizuki K, et al.:
Post-operative deep infection in tumor endoprosthesis reconstruction around the knee-An intergroup study-
International Symposium on Limb Salvage Poster presentation (2009.9.23 Boston)

Tajima T, Mochizuki K, et al.:
Clinical and Radiological Evaluation of Peripheral Nerve Schwannomas
International Symposium on Limb Salvage
(2009.9.23 Boston)

藤野節, 望月一男, 他:
散発性の骨形成不全症を背景に生じた右大腿骨過形成性仮骨の1例
第19回関東小児整形外科研究会 (2009.2.14 東京)

森井健司, 望月一男, 他:
骨移植を伴わない単純搔爬術を行った内軟骨腫の治療成績 第49回関東整形災害外科学会
(2009.3.20 東京)

Morii T, Mochizuki K, et al.:
Post-operative deep infection in tumor endoprosthesis reconstruction around the knee-An intergroup study-
第82回日本整形外科学会学術総会
(2009.5.14 福岡)

藤野節, 望月一男, 他:
化学療法抵抗性の脛骨骨芽細胞性骨肉腫の1例報告と細胞株の樹立
第42回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

田島崇, 望月一男, 他:
四肢の転移性骨腫瘍に対する外科的治療
第42回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

森井健司, 望月一男, 他:
膝関節周囲の腫瘍用人工関節感染例の検討
第42回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

森井健司, 望月一男, 他:
骨軟部腫瘍の診療における深部静脈血栓症・肺塞栓の臨床像と危険因子の解析
第58回東日本整形災害外科学会 (2009.9.12 小樽)

田島崇, 望月一男, 他:
病的骨折後骨癒合を認めた高齢者骨肉腫の一例
第58回東日本整形災害外科学会 (2009.9.12 小樽)

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

骨・軟部悪性腫瘍に対する WT1 ペプチドを用いた腫瘍特異的免疫療法の開発

研究分担者 吉川 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学（整形外科） 教授

研究要旨 Wilm's 腫瘍の原因遺伝子として同定された *WT1* は、その後種々の癌腫において oncogenetic な役割を果たすことが示されてきた。肉腫においても約 8 割（38 例中 30 例(79%)）の症例で高発現しており、発現量と悪性度の間には相関が見られることを明らかにしてきた。一方、正常組織では生殖器、腎、造血前駆細胞、中皮組織などにその発現は限られることから、これらの結果を理論的背景として、WT1 をがん関連抗原とした腫瘍特異的免疫療法の開発を進めてきた。本学の杉山らは、HLA 拘束性に細胞傷害性 T 細胞を誘導し WT1 発現癌細胞を特異的に傷害する WT1 ペプチドを用いた腫瘍ワクチン療法を開発した。本研究では、骨軟部悪性腫瘍に対する WT1 ペプチドワクチン療法の有効性・安全性を検証する。

A. 研究目的

骨・軟部悪性腫瘍（肉腫）に対する WT1 遺伝子産物を分子標的とした腫瘍特異的免疫療法の有効性・安全性を明らかにすること。

B. 研究方法

2004 年 1 月本学倫理委員会の承認を経て、既存の治療法が無効ないしは実施困難な進行期症例を対象として骨軟部悪性腫瘍に対する本特異的免疫療法の第 I/II 相臨床試験の登録を開始した。現在まで 61 例のエントリーがあり、このうち HLA-A2404 を有し腫瘍組織内での WT1 たんぱくの発現が免疫染色にて確認できるなどの適格条件を満たし WT1 ワクチン療法を実施しえた症例は 26 症例である。これらの症例について、有害事象を NCI-CTCAE ver.3.0 に基づいてモニタリングするとともに、経時的に画像評価を行い RECIST 基準に基づいて治療効果を評価した。

（倫理面への配慮）

本臨床試験参加の全患者に対しその概要を文書による説明を行った上で同意を得た。また臨床試験プロトコールは当院倫理委員会の審査・承認を受け、臨床研究に関する倫理指針（平成 16 年厚生労働省告示第 4 5 9 号）に基づき実施している。

C. 研究結果

これまで WT1 ワクチン療法施行した症例は 26 例に達した。男 18 例、女 8 例、年齢 16-77 歳（平均 41.5 歳）、経過観察期間は 0.5-33 ヶ月（平均 4.7 ヶ月）。組織型では軟部肉腫が 18 例(MFH3 例、PNET・DSRCT・MPNST・横紋筋肉腫・明細胞肉腫・未分

化肉腫各 2 例、線維肉腫・脂肪肉腫・平滑筋肉腫各 1 例)、骨腫瘍が 8 例（軟骨肉腫 4 例、骨肉腫・Ewing 肉腫各 2 例）、評価対象病変の内訳は局所再発 13 病変、遠隔転移 19 病変で骨病変はなかった。

3 ヶ月間 12 回のプロトコール治療終了時の効果判定結果は SD9 例、PD14 例、中止 3 例であった。SD 症例はプロトコール治療終了後も継続投与が行われ、治療開始後 12, 14, 33 ヶ月にわたって SD を維持した症例を経験した。全症例の 6-month progression free survival (PFS)は 32%となり、このうち軟部腫瘍では 28%、骨腫瘍では 42%であった。進行例が多く、臨床的に PR・CR を示し WT1 ワクチン療法の有効性が明らかな症例は未だ経験していないが、比較的長期にわたって SD を維持した症例がみられることから、本ワクチン療法の clinical benefit が示唆された。

なお本療法に伴う重篤な有害事象はこれまでのところ認めていない。

D. 考察

6-month PFS は軟部腫瘍で 28%、骨腫瘍で 42%と、転移を有する進行期軟部肉腫および骨肉腫の Historical control 36%, 41%とほぼ同等にとどまる結果であった。本臨床試験では既存の治療に抵抗性のいわゆる super-refractory case のエントリーが多いため、少なくとも 3 ヶ月間の生命予後が期待できるとした適格条件の判断が難しい症例が多い。実際、適格と判断され WT1 ワクチン療法が開始された 26 例中 6 例において 3 ヶ月以内の原病死が生じていた。生命予後がきわめて不良な症例の本臨床試験への組み入れが比較的多いことが、本ワクチン療法の有

効性評価を困難にしている一因と考えられ、症例選択にあたっては生命予後の判断を今後厳密に行っていく必要がある。またこれら著しい担癌状態の症例において特異的免疫応答に差異がみとめられることが想定されるため、30例の登録が得られた時点で分析を行う予定である（個別の解析は費用面とデータ間の比較に問題を生じるため現在は試料保管のみ行っている）。症例の組み入れ数の推移から次年度には30症例に達する見込みで、これらの中間解析結果を踏まえ、目標登録症例数、本ワクチン療法の適応などを再検討していく予定である。本試験は進行期症例を対象として行っているが、今後は切除後の adjuvant としての WT1 療法の有効性を event free survival などを endpoint として検証する試験を計画している。

E. 結論

1) 骨・軟部悪性腫瘍に対する WT1 ペプチドを用いた腫瘍特異的免疫療法の第 I/II 相臨床試験を継続施行した。

2) 現在まで、26例の骨・軟部悪性腫瘍症例に対して WT1 ワクチン療法を施行し、SD9例、PD14例、中止3例であった CR・PR 症例はなかったが比較的長期にわたり SD を維持する症例を経験し、clinical benefit が示唆された。安全性に関しては、皮内投与局所の発赤・腫脹を除き、重篤な有害事象は見られなかった。

F. 健康危険情報

大阪大学において、WT1 ペプチドを用いた白血病・肺癌・乳がんに対する腫瘍特異的免疫療法の第 I 相臨床試験が実施され、副作用等を含めた臨床データが集積されたが、WT1 ペプチド投与に伴う重篤な副作用はとくに認められなかった。さらに今回の第 II 相臨床試験においても、現時点で重篤な副作用は認めていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hamada K, Yoshikawa H, et al.:

18F-FDG PET analysis of schwannoma: increase of SUVmax in the delayed scans correlated with elevated VEGF/VPF expression in the tumors. Skeletal Radiol, 38(3):261-266,2009

Hamada K, Yoshikawa H, et al.:

Evaluation of chemotherapy response in osteosarcoma with FDG-PET. Ann Nucl Med, 23(1):89-95,2009

Kubo T, Yoshikawa H, et al.:

Expression of HMGA2-LPP and LPP-HMGA2 fusion genes in lipoma: Identification of a novel type of LPP-HMGA2 transcript in four cases. Anticancer Res, 29(6):2357-2360,2009

Morioka K, Yoshikawa H, et al.:

Orphan receptor tyrosine kinase ROR2 as a potential therapeutic target for osteosarcoma. Cancer Sci, 100(7):1227-1233,2009

Tomimaru Y, Yoshikawa H, et al.:

Sclerosing epithelioid fibrosarcoma of the liver infiltrating the inferior vena cava. World J Gastroenterol, 15(33):4204-4208,2009

上田孝文, 吉川秀樹, 他:

骨肉腫に対する集学的治療体系の進歩と今後の治療戦略—化学療法を中心に、小児がん, 46(2):175-180, 2009

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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

体系的遺伝子発現解析を通じての MFH 治療標的分子の探索
脱分化型脂肪肉腫の臨床病理学的研究
軟部肉腫の至適経過観察期間

研究分担者 松本 誠一 癌研究会有明病院整形外科 部長

研究要旨 体系的遺伝子発現解析を通じて、MFH 治療標的として応用しうる新規分子
15 分子を同定した

体系的遺伝子発現解析を通じての MFH 治療標的分子の探索

A. 研究目的

近年、分子生物学分野の技術の進歩は、遺伝子という単位で悪性腫瘍の詳細を観察可能としている。またそれに比例するかのよう、近年いくつかの癌においては分子標的薬という新しい概念の治療薬が開発され治療選択枝の拡大のみならず治療成績の向上にも寄与している。

一方で、骨軟部肉腫においては、新規薬剤の開発は遅れており、新薬の登場もないことが続いているのが現状である。将来的には、個々の肉腫の個性、すなわち分子レベルでの詳細を捉えた新規の診断方法や骨軟部肉腫の治療成績のさらなる向上のため治療標的として応用しうる分子の同定や新規治療薬の開発は必須である。

これまでに我々は、10 年以上前から患者同意が得られた手術材料を凍結保存してきた。またマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を初めとした様々な分子生物学的アプローチに取り組んでおり、これまでに脂肪肉腫や軟骨肉腫などの悪性度や発育伸展に寄与していると考えられる遺伝子を同定してきた。

今回、我々は、体系的遺伝子発現解析を通じて、MFH における治療標的として応用しうる可能性を持つ分子の同定を本研究の目的とした。

B. 研究対象ならびに研究方法

癌研有明病院整形外科において治療を行った MFH 59 例の新鮮凍結材料を本研究の対象とした。これら 59 例の手術材料は、すべて放射線や化学療法などの治療修歴歴はない切除材料あるいは生検材料からの迅速凍結された材料を研究に使用した。対象である 59 症例すべてにおいて、患者同意は得られている。

この凍結保存されている材料を用いて、次に述べる体系的遺伝子発現解析を行った。

約 2 万個の遺伝子がプリントされたオリゴ型マイクロアレイを利用して、凍結保存されている MFH の手術材料から RNA を抽出し蛍光色素で標識した後ハイブリダイズ反応させ、約 2 万個の遺伝子の発現解析を行った。

マイクロアレイによる解析から得られた遺伝子発現情報から、以下に述べるアプローチで遺伝子を選定した。

ステップ 1) 全症例中 10% 以上の症例で、発現が亢進している遺伝子を選定。

ステップ 2) ステップ 1 から選定された遺伝子を対象に、TM topology predictor などの局在解析から細胞膜に局在していると推測される遺伝子を選定。

ステップ 3) 人体の各正常組織における発現している遺伝子の除外、文献的データマイニングによる絞り込み。

ステップ 4) RT-PCR 法による遺伝子発現量の再確認実験

(倫理面への配慮)

尚今回の研究に用いた症例全例に対して、手術材料の遺伝子発現解析研究利用、材料提供は自由意志であること、不参加の場合不利益はないこと、人権擁護の配慮などの説明を行っておりかつ同意が全例から得られた。また実際の研究に際しては全例匿名化を行い個人情報の保護に務めた。

C. 研究結果

発現頻度が 10% 以上かつ発現量が 5 倍以上を示す遺伝子として 2715 遺伝子を選定した。次に局在解析から膜に局在している遺伝子として 663 遺伝子に絞り込まれた。各種正常細胞における発現情報による選定から 50 遺伝子にさらに絞り込まれた。この 50 遺伝子を対象にした RT-PCR による発現量の確認解析から 15 遺伝子が最終的な治療標的分子と

して同定された。

D. 考察

高悪性軟部肉腫の代表的な疾患である MFH において、より診断に有用な分子の同定や治療標的分子の同定は、治療成績など臨床的に重要であるだけでなく、個別化医療実現のための次世代診断・治療などへの応用につながることを期待できる。今回のステップ1)の解析から得られた2715遺伝子は、MFHに高発現している分子である。これら分子はMFHの現行の形態学的分類に加え、生物学的意義を加味した分類へと細分類できる可能性があり、その際の診断用マーカーとなりうる可能性があると考えられる。さらにステップ2)3)4)の解析から得られたMFHに高発現しかつ細胞膜に局在、各種正常組織での発現量が低く、他の実験系で発現量が再確認された15分子は、次世代の抗がん治療薬として期待されている抗体治療薬の標的分子と捉えることができる。今回の解析から得られて遺伝子群に対して、臨床組織での発現の検証や、未知の機能である遺伝子に対しては、ポリクローナル抗体やGFPタンパクを作成し腫瘍組織での発現や局在の確認、RT-PCRを用いた腫瘍細胞・正常細胞での発現パターンの確認、タンパク発現やsiRNAを用いた遺伝子機能の推測など、生物学的特性の研究を計画している。

E. 結論

今回 MFH 59 症例の新鮮凍結材料を用いて体系的遺伝子発現解析を行った。今回の研究解析から、MFH の診断・治療標的となるうる 15 分子を同定した。

脱分化型脂肪肉腫の臨床病理学的研究

A. 研究目的

高分化型脂肪肉腫における脱分化現症について検討を加えた。

B. 研究方法

1979年から2008年の間に癌研病院にて治療した脱分化型脂肪肉腫30例を対象とした。病変の局在、脱分化病変の組織像、治療内容、転帰を検討項目とした。また、同時期に経験した126例の高分化型脂肪肉腫と比較し、脱分化の発生率を検討した。

C. 研究結果

高分化型脂肪肉腫としての治療歴があるのは1例

であった。①病変の局在：後腹膜が17例、四肢が9例、腹腔が2例、躯幹表在が2例であった。②脱分化した病理組織：多形型高悪性肉腫が17例、低悪性紡錘形細胞肉腫が12例、悪性間葉種が2例であった。③治療内容：四肢では8例がwide, 1例がmarginalであった。躯幹表在では、wideとintralesionalが各1例であった。腹腔と後腹膜では、13例がmarginal、6例がintralesionalであった。放射線治療は、12例に、化学療法は10例に行った。④経過：15例が再発し、7例が遠隔転移を示した。四肢では再発はなかった。四肢では7/9がCDFであったが、腹腔後腹膜では、5/19がCDFであり、四肢の予後が良好であった。

⑤部位別の脱分化率：高分化型脂肪肉腫と脱分化型脂肪肉腫の割合は、後腹膜で18:10、四肢で9:97、腹腔で2:4、躯幹表在で2:15であった。

E. 結論

切除可能な部位に生じれば本症の予後は良好であった。脱分化の機序については、de novo発生が多いことからtime dependentに蓄積されるgenetic alterationによる要因だけでなく、originalなgenetic backgroundが重要な要因と考えられた。

軟部肉腫の至適経過観察期間

A. 研究目的

軟部肉腫術後の経過観察をいつまで、どの位の間隔で行うべきかについて検討した。

B. 研究方法

術後経過監査得におけるイベント（再発、転移）の95%をカバーできる経過観察期間を調査した。対象は、1975年から2006年に手術を行ったM0軟部肉腫症例でMFH;235例、脂肪肉腫;106例、高分化型脂肪肉腫;82例、滑膜肉腫;66例、平滑筋肉腫;21例、MPNST;21例、横紋筋肉腫;21例、PNET;19例である。転移は複数回手術がある場合には、直近の手術から発生までとし、再発は初回再発までの期間とした。

C. 研究結果

①高分化型脂肪肉腫：術後10年以上の経過観察が必要。②滑膜肉腫：術後6年までで良い。③MFHは、術後6年までで良い。④平滑筋肉腫、MPNST,PNETは術後2年までで良い。

D. 考察

補助化学療法、再発腫瘍、悪性度の経過観察期間に及ぼす影響に関しては、疾患別にさらに症例を増やして解析を勧める必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

松本誠一：

骨肉腫（巻頭言）、
日本小児がん学会雑誌, 46(2):169,2009

下地尚, 松本誠一, 他:

インプラントと感染 1. 感染の状況 3) 腫瘍用
インプラント、整形外科, 60(8): 805-808,2009

古田則行, 松本誠一, 他:

骨・軟部腫瘍の画像所見と細胞診
クリエイティブサイトロジー 3
画像所見と細胞像, p96-120,2009

小柳広高, 松本誠一, 他:

再発性軟部肉腫手術における安全な切除縁
日整会誌, 83(1):22-27,2009

佐藤信吾, 松本誠一, 他:

仙骨骨巨細胞腫に対する動脈塞栓術
関節外科, 28(6):713-718,2009

松本誠一：

骨肉腫の手術療法
日本小児がん学会雑誌, 46(2):181-183,2009

2. 学会発表

川口智義, 松本誠一, 他:

骨・軟部肉腫における過去 30 年の進歩、
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

松本誠一, 他:

骨盤部悪性腫瘍の手術療法
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

蛭田啓之, 松本誠一, 他:

骨肉腫の術前化学療法組織学的効果判定と問題点

第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

眞鍋淳, 松本誠一, 他:

患肢温存術後 10 年以上経過した骨・軟部肉腫症例
の検討
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

小柳広高, 松本誠一, 他:

パズール処理自家骨移植の長期成績
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

新井秀希, 松本誠一, 他:

上肢軟部肉腫の治療成績
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

阿江啓介, 松本誠一, 他:

軟部肉腫の至適経過観察法
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

五木田茶舞, 松本誠一, 他:

分子生物学的手法による高分化型脂肪肉腫の鑑別
診断の試み
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

谷澤泰介, 松本誠一, 他:

小児肉腫に対する延長型人工関節再建例の検討
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

下地尚, 松本誠一, 他:

癌研有明病院における脱分化型脂肪肉腫症例の臨
床および病理学的検討
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

佐藤信吾, 松本誠一, 他:

甲状腺癌転移手術症例の検討
第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

佐藤信吾, 松本誠一, 他:

骨・軟部肉腫を伴う重複癌症例の検討

第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

請川円, 松本誠一, 他:

弾性線維腫の 14 例

第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

宮武和正, 松本誠一, 他:

大腿骨病的骨折で発見された副甲状腺腫瘍による
brown tumor の 2 例

第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2009.7.16-17 横浜)

谷山崇, 松本誠一, 他:

脛骨骨線維性異形成の治療方針、

第 20 回日本小児整形外科学会学術集会

(2009.12.4-5 愛媛)

阿江啓介, 松本誠一, 他:

骨・軟部腫瘍手術計画における安全な切除縁設定

第 82 回日本整形外科学会学術集会

(2009.5.14-17 福岡)

松本誠一, 他:

骨・軟部肉腫に対する in situ preparation 法、

第 82 回日本整形外科学会学術集会

(2009.5.14-17 福岡)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

将来的に機能解析後に予定している。

2. 実用新案登録

予定している。

3. その他

特になし