

- Tohmonda T, Morioka H, et al.:
The IRE1 α -XBP1 pathway is essential for osteoblast differentiation through promoting transcription of Osterix
EMBO Rep, 12(5):451-7, 2011
- Tanaka K, Morioka H, et al.:
Treatment of collagen-induced arthritis with recombinant plasminogen-related protein B: a novel inhibitor of angiogenesis
J Orthop Sci, 16(4):443-50, 2011
- Mori T, Morioka H, et al.:
IL-1 β and TNF α -initiated IL-6-STAT3 pathway is critical in mediating inflammatory cytokines and RANKL expression in inflammatory arthritis
Int Immunol, 23(11):701-12, 2011
- Miyamoto K, Morioka H, et al.:
Osteoclasts are dispensable for hematopoietic stem cell maintenance and mobilization
J Exp Med, 208(11):2175-81, 2011
- Yoda M, Morioka H, et al.:
Dual functions of cell-autonomous and non-cell-autonomous ADAM10 activity in granulopoiesis
Blood, 118(26):6939-42, 2011
- Furukawa M, Morioka H, et al.:
Arthroscopic removal of intra-articular osteoid osteoma in the knee: case report and review of the literature
J Orthop Sci, 16(3):321-5, 2011
- Kamata Y, Morioka H, et al.:
Natural evolution of desmoplastic fibroblastoma on magnetic resonance imaging: a case report
J Med Case Reports, 5(1):139, 2011
- Yabe H, Morioka H, et al.:
Possible clinical significance of serum soluble interleukin-2 receptor level in primary bone lymphoma: two case reports
Case Rep Oncol, 4(1):125-31, 2011
- Shimosawa H, Morioka H, et al.:
Primary Primitive Neuroectodermal Tumor of the Conus Medullaris in an Elderly Patient: A Case Report and Review of the Literature
Case Rep Oncol, 4:267-74, 2011
- Nakayama R, Morioka H, et al.:
Anaplastic Transformation of Follicular Thyroid Carcinoma in a Metastatic Skeletal Lesion Presenting with Paraneoplastic Leukocytosis
Thyroid, in press, 2011
- 吉田進二, 森岡秀夫, 他:
骨盤褐色腫を合併した原発性副甲状腺機能亢進症の1例
関東整災誌, 42(2):127-31, 2011
- 森岡秀夫:
【患者さんといっしょに読める 整形外科病態生理 32 はじめてマニュアル】 その他
骨腫瘍(解説/特集) 整形外科看護 (春季増刊)
234-42, 2011
- 森岡秀夫:
知っておきたい「小児整形外科疾患」
腫瘍性疾患
小児科臨床, 64(7):1627-37, 2011
2. 学会発表
Horiuchi K, Morioka H, et al:
A novel multi-kinase inhibitor, Pazopanib, suppresses growth of synovial sarcoma cells through inhibition of the PI3K-AKT pathway
CTOS(Connective Tissue Oncology Society)
17th Annual Meeting
(2011.10.26-29 USA)
- Mori T, Morioka H, et al:
Treatment of malignant soft tissue sarcomas of the groin
CTOS(Connective Tissue Oncology Society)
17th Annual Meeting
(2011.10.26-29 USA)
- 穴澤卯圭, 森岡秀夫, 他:
軟部肉腫の治療成績はどこまで改善したか
脂肪肉腫の治療成績
第84回日本整形外科学会学術総会
(2011.5.12-15 横浜)

早乙女進一, 森岡秀夫, 他 :
骨移植治療の歴史と進歩 多孔質ハイドロキシアパ
タイト・コラーゲン複合体(HAp/Col)の開発と臨床
応用
第 84 回日本整形外科学会学術総会
(2011.5.12-15 横浜)

浅野尚文, 森岡秀夫, 他 :
類上皮肉腫の治療成績
第 84 回日本整形外科学会学術総会
(2011.5.12-15 横浜)

鈴木禎寿, 森岡秀夫, 他 :
腎細胞癌四肢骨転移手術例の治療成績
第 84 回日本整形外科学会学術総会
(2011.5.12-15 横浜)

中山ロバート, 森岡秀夫, 他 :
悪性線維性組織球腫の過去、現在、未来 遺伝子発
現解析からみた悪性線維性組織球腫
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

菊田一貴, 森岡秀夫, 他 :
粘液線維肉腫 125 例の臨床病理学的解析
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

穴澤卯圭, 森岡秀夫, 他 :
骨線維性異形成の臨床像および治療成績の検討
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

須佐美知郎, 森岡秀夫, 他 :
網羅的な cell-based assay により同定された抗癌剤多
剤耐性克服薬, NSC77037
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

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 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

森井健司, 森岡秀夫, 他 :
腫瘍型人工膝関節術後感染の現状
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

穴澤卯圭, 森岡秀夫, 他 :
骨・軟部腫瘍切除後の広範囲骨欠損に対する熱処理
罹患骨移植の検討
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

浅野尚文, 森岡秀夫, 他 :
腓骨発生原発性悪性骨腫瘍の治療成績
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

保坂聖一, 森岡秀夫, 他 :
切・離断術を行った高齢者悪性骨・軟部腫瘍患者の
予後
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

渡部逸央, 森岡秀夫, 他 :
胸壁軟部腫瘍の治療成績
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

須佐美知郎, 森岡秀夫, 他 :
単径部悪性軟部腫瘍の治療経験
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

浅野尚文, 森岡秀夫, 他 :
粘液/円形細胞型脂肪肉腫の転移様式
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

中山ロバート, 森岡秀夫, 他 :
骨原発平滑筋肉腫の治療成績
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

矢部寛樹, 森岡秀夫, 他 :
Ewing 肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)における HLA
class I 発現と CD8+ T リンパ球浸潤の検討
第 39 回日本臨床免疫学会総会
(2011.9.15-17 東京)

穴澤卯圭, 森岡秀夫, 他 :
サドルシステムを用いて股関節の再建を行った臼
蓋部軟骨肉腫の 1 例
第 51 回関東整形災害外科学会/第 60 回東日本整形災
害外科学会 (2011.9.16-17 茨城)

穴澤卯圭, 森岡秀夫, 他 :

MM 腫瘍用 Kyocera Limb Salvage(KLS)近位置換型システムを用い再建を行った、大腿骨近位切除例の検討

第51回関東整形災害外科学会/第60回東日本整形災害外科学会 (2011.9.16-17 茨城)

保坂聖一, 森岡秀夫, 他 :

滑膜肉腫細胞株に対する新規チロシンキナーゼ受容体阻害薬パゾパニブの抗腫瘍効果および作用機序の解析

第26回日本整形外科学会基礎学術集会 (2011.10.20-21 群馬)

堀内圭輔, 森岡秀夫, 他 :

小胞体ストレス応答経路である IRE1 α -XBP1 は BMP による骨芽細胞分化に必須である

第26回日本整形外科学会基礎学術集会 (2011.10.20-21 群馬)

宮本裕也, 森岡秀夫, 他 :

OC-STAMP は破骨細胞、異物巨細胞の細胞融合に必須である

第26回日本整形外科学会基礎学術集会 (2011.10.20-21 群馬)

G. 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的治療法の確立に関する研究

研究分担者 吉田 行弘 日本大学医学部整形外科 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

当施設において1994年から2010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。現在DOD4例、CDF9例であるが、長期的予後調査は経過観察期間が短いと評価は不可能である。さらに、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4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、世界的標準の化学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. 研究発表

1. 論文発表

Yoshida Y. et al.:

Revision of tumor prosthesis of the knee joint
Eur J Orthop Surg Traumatol, in press, 2011

Yoshida Y. et al.:

Total femur replacement for Ewings sarcoma after wide resection of the proximal femur: a long-term follow-up case study

Asian Biomedicine, 5(1):139-42, 2011

Yoshida Y. et al.:

Experiences with Total Femur Replacement for Malignant Bone and Soft Tissue Tumors
Asian Biomedicine, in press, 2011

Yoshida Y. et al.:

Giant-cell tumor of the patella : a case report
Acta Medica Okayama, in press, 2011

2. 学会発表

吉田行弘, 他:

腫瘍型人工関節折損例の原因とその対策
第 84 回日本整形外科学会学術総会
(2011.5.12-15 横浜)

吉田行弘, 他:

小児悪性骨腫瘍に対する延長型人工関節の適応と
問題点
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

小島敏雄, 吉田行弘, 他:

ピロールイミダゾールポリアミドを用いた骨肉腫
治療薬の開発
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

谷口真史, 吉田行弘, 他:

後腹膜に転移した骨肉腫の一例
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

吉田行弘, 他:

脛骨近位悪性骨腫瘍切除後の膝伸展機構の再建の
工夫
第 60 回東日本整形災害外科学会 + 第 51 回関東整形
災害外科学会合同開催(2011.9 茨城)

谷口真史, 吉田行弘, 他:

ヒト骨肉腫における hTERT 遺伝子を標的とした遺
伝子発現抑制ピロールイミダゾールポリアミドの
開発
第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2011.10.20-21 群馬)

G. 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 和田 卓郎 札幌医科大学道民医療推進学整形外科 教授

研究要旨 骨膜肉腫ペプチドワクチン療法の第1相臨床試験を完了した。進行期滑膜肉腫 21 例がエントリーした。重篤な有害事象として脳出血が 1 例に認められた。発熱が 14 例に認められた。ペプチド特異的 CTL の誘導が 7 例（33%）に認められた。抗腫瘍効果に関しては、PD が 14 例、SD が 7 例であった。SD 例のうち 2 例が接種開始後 4 年以上生存中である。

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。滑膜肉腫に対する SYT-SSX ペプチドワクチン療法の第1相臨床試験が完了したので、結果を報告する。

B. 研究方法

腫瘍切除が不能な進行期の滑膜肉腫 21 例を登録した。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 B ペプチド、あるいは K9I ペプチドを単独、またはアジュバントとして IFN α （スミフェロン 400 万単位）を 2 週毎、計 6 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）

本臨床試験は臨床研究に関する厚労省倫理指針に従い、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

重篤な有害事象として脳出血が 1 例に認められた。発熱が 14 例に認められた。ペプチド特異的 CTL の誘導が 7 例（33%）に認められた。抗腫瘍効果に関しては、PD が 14 例、SD が 7 例であった。SD 例のうち 2 例が接種開始後 4 年以上生存中である。

D. 考察

本プロトコールの安全性が確認された。CTL 誘導と抗腫瘍効果には相関が見られなかった。SD 例は PD 例に比べ、評価病変が有意に小さかった。

E. 結論

本ペプチドワクチン療法は、小病変の滑膜肉腫に有用である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yabe H, Wada T, et al.:

Prognostic significance of HLA Class I expression in ewing's sarcoma family of tumors

J SurgOncol, 103:380-5, 2011

Kano M, Wada T, et al.:

Autologous CTL response against cancer stem-like cells/cancer-initiating cells of bone malignant fibrous histiocytoma

Cancer Sci, 102:1443-7, 2011

Kaya M, Wada T, et al.:

Bone and/or joint attachment is a risk factor for local recurrence of myxofibrosarcoma

J OrthopSci, 16:413-7, 2011

和田卓郎, 他:

骨軟骨腫, 内軟骨腫, 単純性骨嚢腫

今日の治療指針 2011 年版

医学書院, 東京, 984, 2011

江森誠人, 和田卓郎, 他:

【ワクチン-最新動向と展望-】がんワクチン療法の進歩

骨・軟部肉腫に対するペプチドワクチン療法

日本臨床, 69:1670-3, 2011

2. 学会発表

和田卓郎, 他:

骨肉腫のペプチドワクチン療法

第 84 回日本整形外科学会学術総会

(2011.5.12-15 横浜)

G. 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 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 滑膜肉腫(以下 SS)における融合遺伝子である SYT-SSX 遺伝子の機能解析を目指して、*in vitro* 及び *in vivo* の研究を行った。In vitro の研究としては、我々のこれまでの研究により同定した SYT-SSX 蛋白の下流に存在する遺伝子である Frizzled homologue 10 (FZD10) 遺伝子を対象として、まずその転写制御機構を解析し、主たる制御領域を同定した。In vivo の実験としては、SYT-SSX 遺伝子を組織特異的に発現させるトランスジェニックマウスを作製した。

A. 研究目的

SS は稀な軟部肉腫ではあるが、SYT-SSX 融合遺伝子という特異的な遺伝子変異を有していること及び複数の細胞株が樹立されていること等より、多くの基礎的な研究が進められている。しかし、SS の細胞起源は明らかにされておらず、従って SYT-SSX 融合蛋白の腫瘍発生における真の役割も解明されていない。これらの事項を明らかにすることは、新規の治療法の開発に結びつく可能性がある。そこで本研究では、まず SS 細胞株を用いて SYT-SSX 融合蛋白による下流遺伝子の発現制御機構を解析することで、その機能の解明を目指し、更にトランスジェニックマウスを用いた *in vivo* の実験により、SS の細胞起源を明らかにし、腫瘍発生機構を理解することを目的とする。

B. 研究方法

1) *in vitro* の研究：以前の我々の遺伝子発現プロファイルの解析より、滑膜肉腫特異的遺伝子として同定した Wnt 蛋白の受容体の一つである Frizzled homologue 10 (FZD10) 遺伝子を解析の対象とした。SS 細胞株に加えて正常皮膚細胞及びヒト胚性幹細胞を比較対照として用いた。ルシフェラーゼレポーターシステムを用いて遺伝子発現制御領域の同定を試み、同定した領域の DNA メチル化及びヒストンアセチル化及びメチル化を解析した。

2) *in vivo* の研究：特定の遺伝子の発現により Cre 遺伝子が作動するマウスと、SYT-SSX 遺伝子が Cre 蛋白の作用で発現陽性となるマウスを交配することで、組織特異的に SYT-SSX 遺伝子が発現するマウスを作製した。

(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) *in vitro* の研究：FZD10 遺伝子のプロモーター領域において、特定の転写因子の結合部位を含む転写活性領域を同定した。エピゲノムの修飾に関しては、発現の有無に関わらず、DNA は低メチル化状態であり、その関与は低いと考えられた。一方、ヒストンのアセチル化及びメチル化に関しては、明らかに相違が認められ、発現制御に重要な役割を果たしていることが判明した。更に SYT-SSX 蛋白が、その制御機構に関与している可能性を示唆する結果が得られた。

2) *in vivo* の研究：タモキシフェンで発現誘導可能なシステムを用いて、神経提由来細胞のマーカー遺伝子である P0 遺伝子の発現制御下に SYT-SSX 遺伝子が発現するマウスの作成に成功した。現在、その表現型を解析中である。

D. 考察

FZD10 は SYT-SSX 蛋白がクロマチンリモデリングに関与している可能性に関しては、これまでも示唆する結果が報告されているが、特定の遺伝子の発現制御に関して、詳細に解明した研究はない。FZD10 蛋白は特異的抗体を用いた治療試験が欧州で実施中であり、その発現制御機構の解明は治療への応用にも連携する重要な知見であると考えられる。

E. 結論

SYT-SSX 蛋白は、SS 起源細胞において、ヒストン修飾の異常を介して腫瘍発生に関与する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Uejima D, Toguchida J, et al.:

Involvement of a cancer biomarker C7orf24 in the growth of human osteosarcoma
Anticancer Res, 31:1297-305, 2011

Furu M, Toguchida J, et al.:

Identification of AFAP1L1 as a prognostic marker for spindle cell sarcomas
Oncogene, 30:4015-25, 2011

2. 学会発表

玉置さくら, 戸口田淳也, 他 :

SYT-SSX のエピゲノム発現制御機構への関与
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

中山富貴, 戸口田淳也, 他 :

骨腫瘍切除後の処理骨による再建 - アンケートによる実態調査
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

那須輝, 戸口田淳也, 他 :

神経鞘由来腫瘍におけるクローディン 19 の発現様式
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

岡本健, 戸口田淳也, 他 :

Etoposide を使用した高悪性度骨肉腫に対する化学療法
の成績
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

小西英一, 戸口田淳也, 他 :

日本における MFH 診断例数の変遷とその影響-日本
整形外科学会のアンケート調査結果をもとに
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

仲俣岳晴, 戸口田淳也, 他 :

悪性骨・軟部腫瘍に対する化学療法施行体制
- アンケートによる実態調査
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

玉置さくら, 戸口田淳也, 他 :

SYT-SSX のエピゲノム発現制御機構への関与
第 70 回日本癌学会学術総会(2011.10.3-5 名古屋)

Tamaki S, Toguchida J, et al.:

Epigenetic regulation of FZD10 by SYT-SSX fusion
oncogene during the lineage commitment
第 34 回日本分子生物学会年会(2011.12.16 横浜)

G. 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

骨・軟部腫瘍手術時における CT による三次元有限要素法を用いた骨強度シミュレーション

研究分担者 保坂 正美 東北大学大学院医学系研究科整形外科 講師

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、我々はこれまで大腿骨の 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について欠損の大きさ、位置、荷重条件を変えて、3 次元有限要素法を用いた骨強度解析を行ってきた（2010 年日整会基礎学術集会 千葉、佐野ら、2011 年日整会骨・軟部腫瘍学術集会 千葉、佐野ら、The Orthopaedic Research Society 2011 Annual Meeting、千葉、佐野ら）。

また、実際の臨床の間では下肢長管骨発生の骨腫瘍の病巣搔爬において、皮質骨の開窓範囲が大きいと骨折のリスクが高まるという問題がある。さらに骨に接する軟部肉腫において腫瘍に接する骨を合併切除する場合はしばしばある。当院では 2009 年より先進医療として CT による 3 次元有限要素法を用いた骨強度シミュレーション（以下 骨強度シミュレーション）を臨床の現場でおこなっている。そのなかで長管骨の溶骨性腫瘍病変（原発性、転移性、血液腫瘍）および骨に接する高悪性度軟部肉腫の手術において、骨強度シミュレーションが治療方針（特に骨切除範囲、荷重時期、装具着用の必要性など）の決定に有用であるかを検討した。

A. 研究目的

溶骨性腫瘍病変（原発性、転移性、造血器腫瘍）および骨に接する高悪性度軟部肉腫において、骨強度シミュレーションが治療方針（特に骨切除範囲、荷重時期、装具着用の必要性など）の決定に有用であるかを検討すること。

B. 研究方法

大腿骨発生の骨腫瘍（骨類腱線維腫、骨原発悪性リンパ腫、乳癌骨転移、）および大腿骨骨幹部に接した高悪性度軟部肉腫（synovial sarcoma）を対象とし、下記の方法にしたがって骨強度の解析を行った。

1. 3次元有限要素法

CT 撮影(SOMATOM Emotion 16, Siemens AG, Germany)

- 1) 大腿骨全長を 1mm 幅で撮影
- 2) 120kvp, 150mA, 512×512

3次元有限要素解析

MECHANICAL FINDER（計算力学センター、東京）

- 1) スライス毎に関心領域を描出する
- 2) 各要素は 1 辺 1mm の正四面体要素とする

力学特性

ヤング率： Keyak et al¹⁾(1994)

ポアソン比： Minamisawa²⁾(1981)

- 1) Keyak et al; J Biomed Mater Res 1994; 28:1329-36
- 2) Minamisawa; J Jpn Orthop Assoc 1981; 55:167-81 (in Japanese)

2. 骨切除のシミュレーション

搔爬および骨切除を予定している症例については、骨皮質に予定の骨欠損を作成した。

3. 荷重拘束条件

軸圧：膝関節面を拘束して大腿骨頭から荷重軸方向に 0kgf から 5kgf ごとに荷重を増やし、骨皮質が破壊され始める荷重を骨折荷重として記録した。

捻れ：大腿骨近位骨幹部（転子部）と顆部をそれぞれ直方体の箱で固定（直方体の中心を大腿骨骨幹部の骨軸が通るような位置に設置）。遠位の直方体（顆部）を拘束し、近位の直方体（転子部）に骨軸に対して垂直な面で回旋力をかけた。

（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

症例1：26才女性、左大腿骨骨幹部発生骨類腱線維腫。単純X線で左大腿骨骨幹部に3.0x1.5cmの骨透亮像を認めた。術前に開窓範囲決定のため3次元有限要素法を用いた骨強度解析を行った。開窓範囲が2 x 1cmの骨強度シミュレーションでは骨折荷重は軸圧で380kg重（健側比100%）、捻れは3.5kg・f（29%）であった。発症6カ月目に手術（病巣搔爬、無水エタノール処理、人工骨移植）を施行した。開窓範囲は骨強度シミュレーションより小さい1.6×0.8cmとした。術後の解析では骨折荷重は、軸圧420kg重（110%）、捻れは2kg・f（17%）であった。骨折予防のため、術後2週間の免荷後、回旋予防の装具を装着し部分荷重歩行を開始した。術後8週で全荷重を許可し7カ月で装具を終了した。

症例2：36歳男性、左大腿近位高悪性軟部肉腫（滑膜肉腫）。JCOG 0304プロトコールにて術前化学療法が行われた後、大腿骨近位骨皮質（約15×2cm）を腫瘍とともに合併切除した。術後化学療法が行われた。現在無病生存中である。術後の骨強度シミュレーションでは、骨折荷重は軸圧で330kg重であったため、免荷ののち6週で2/3部分荷重とした。10ヶ月で全荷重とした。

症例3：74歳女性、左大腿骨近位骨幹部転移性骨腫瘍（乳癌）。30年前に右乳癌全摘。近医で右変形性股関節症を指摘された。その際、左大腿骨近位骨幹部の骨透亮像を指摘された。骨シンチグラムで、取り込みがみられなかったため、当初は経過観察とされた。その後、骨透亮像の拡大がみられたため、PETおよびMRI検査が行われたところ、腫瘍が疑われたため当科へ紹介された。経皮針生検で乳癌骨転移および左腋窩リンパ節転移と診断された。ホルモン療法が開始されたが、骨強度シミュレーションで骨折荷重が軸圧で440kg重であった。日常生活レベルでの骨折のリスクは低いと考えられたが、右股関節痛の増悪があり、左側の負荷がかかり、生命予後も十分期待できることから、手術（intercalary resection、髄内釘：シンセス社JPFNA、骨セメント充填）が行われた。

症例4：71歳男性、骨原発悪性リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞性）。左脛骨近位病的骨折で発見された。両大腿骨、右上腕骨、頸椎にも骨病変がみられた。骨以外には病変が明らかではなかった。化学療法でほぼ寛解を得られた。左脛骨近位病的骨折は骨癒合を得られたが左大腿骨近位部の骨透亮像がみられた

ため、荷重制限を行っていた。化学療法後の骨強度シミュレーションでは骨折荷重は軸圧で左大腿骨が150kg重、左脛骨が500kg重であった。全荷重による大腿骨骨折のリスクが高いと判断し、髄内釘による内固定術（シンセス社 JPFNA）が行われた。

D. 考察

平成22年度の本研究では溶骨性病変を有する大腿骨において病的骨折の危険性を評価する際には、腫瘍の局在や横断面における皮質欠損率が重要であると報告した。特に、腫瘍の浸潤によって骨皮質が破綻すると、骨強度の低下による骨折の危険性が著明に増大するものと推測された。

本年度の研究では、症例1については骨腫瘍搔爬の際の開窓範囲について開窓後の骨強度をあらかじめ骨強度シミュレーションを行い、軸圧に対する強度は低下しないことが判明した。そのため、荷重制限をできるだけ短期間にとどめることができ、必要以上のADL制限を回避できた。一方、捻れに対しては術後の骨強度が術前の約20-30%と大きく低下したため、回旋予防の装具を装着することにより、骨折を予防し得た。骨強度については従来、軸圧が主に検討されていたが、回旋力にも十分な注意を払うべきと思われた。症例2は術前に骨強度シミュレーションは行わなかったが、術後に骨強度シミュレーションを行い、具体的な骨折荷重を示すことにより、部分荷重の必要性について患者さんに説得力のある説明が可能となった。症例3は癌の多発転移例（リンパ節、骨）である。骨強度シミュレーションでは日常生活レベルでの骨折の可能性が低いと思われたが、予後が十分期待でき、骨転移については単独であること、さらに対側の変形性股関節症の症状が増悪し手術（全人工股関節置換術）を検討したため、骨転移巣に対する手術を行った。症例4は、化学療法前後で骨強度シミュレーションを行った。化学療法により、患側の脛骨近位の病的骨折と骨破壊の改善がみられ、骨強度の改善も著明だったが、大腿骨近位での骨強度の低下がみられたため、手術（髄内釘）に踏み切った。

いずれの症例も骨強度シミュレーションが手術適応、術式、後療法（装具の選択、荷重時期）の決定に有用な情報をもたらした。ただし症例1以外は軸圧以外の検討がなされておらず、今後、軸圧以外、特に回旋や内・外反での骨強度シミュレーションも必要となると思われた。

また、海綿骨などの骨皮質以外の要素や骨粗鬆症による骨質の変化がどれくらい骨強度に関与するかについての検討が今後の課題と思われた。

E. 結論

長管骨の溶骨性腫瘍病変（原発性、転移性、造骨器腫瘍）および骨に接する高悪性度軟部肉腫の手術において、骨強度シミュレーションが治療方針（特に骨切除範囲、荷重時期、装具着用の必要性など）の決定に有用と思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

保坂正美, 他 :

骨組織球症 - 臨床・画像上の特徴と悪性腫瘍との鑑別 -
整形・災害外科, 54:1159-70, 2011

2. 学会発表

Watanuki M, Hosaka M, et al.:

Are Common Blood Tests Helpful for Histological Diagnosis of Lipomatous Tumor?

CTOS(Connective Tissue Oncology Society)

17th Annual Meeting

(2011.10.26-29 USA)

保坂正美, 他 :

動脈瘤様骨嚢腫に対するエタノール処理および人工骨移植後再発例の検討

第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2011.7.14-15 京都)

保坂正美, 他 :

大腿骨近位部骨腫瘍の搔爬時における外側進入による前方開窓の有用性

第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2011.7.14-15 京都)

羽鳥正仁, 保坂正美, 他 :

足底表皮嚢腫とヒト乳頭腫ウイルス感染

第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2011.7.14-15 京都)

千葉大介, 保坂正美, 他 :

大腿骨溶骨性骨腫瘍患者の CT 画像における皮質欠損率は病的骨折を予測しうる

第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2011.7.14-15 京都)

檜森興, 保坂正美, 他 :

三次元有限要素法による骨強度評価により開窓範囲を決定した大腿骨骨幹部骨腫瘍の経験

第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2011.7.14-15 京都)

林耕宇, 保坂正美, 他 :

骨転移との鑑別を要した悪性リンパ腫4例における可溶性インターロイキン2受容体の有用性

第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2011.7.14-15 京都)

鈴木堅太郎, 保坂正美, 他 :

胸椎に発生したmesenchymal chondrosarcomaに対し重粒子線治療を行った1例

第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2011.7.14-15 京都)

菅野敦子, 保坂正美, 他 :

地方中核病院における大腿骨近位発生骨転移癌に対する治療経験

第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2011.7.14-15 京都)

今川啓, 保坂正美, 他 :

カーニー複合と診断された多発粘液腫の1例

第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2011.7.14-15 京都)

安見雄司, 保坂正美, 他 :

乳児に発症した上腕軟部腫瘍の1例

第 18 回東北地区骨軟部腫瘍研究会

(2011.10.1 青森)

保坂正美, 他 :

外側進入による大腿骨近位発生骨腫瘍の搔爬

第 38 回日本股関節学会

(2011.10.7-8 鹿児島)

佐藤俊一郎, 保坂正美, 他 :

3次元CTを用い確実な搔爬を行い得た大腿骨頸部発生動脈瘤様骨嚢腫の1例

第 38 回日本股関節学会

(2011.10.7-8 鹿児島)

G. 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 三重大学大学院医学系研究科整形外科学 准教授

研究要旨 近年 CT スキャンをはじめとする画像診断技術の進歩により、微細な転移巣を正確に描出できるようになってきた。われわれは、CT で計測して得られる腫瘍倍化速度(tumor volume doubling time)が肉腫患者の予後に相関するかどうかを調査したところ、骨軟部肉腫の肺転移における腫瘍倍化速度は、生命予後に影響を与える重要な因子であることを見いだした。

A. 研究目的

骨軟部肉腫の肺転移後の生命予後に影響する因子として、外科的切除、組織学的悪性度、年齢、転移数など報告されている。腫瘍倍加速度(tumor volume doubling time,以下 VDT)は腫瘍の生物学的悪性度を反映する指標として用いられることがある。骨軟部肉腫において、単純 X 線を用いて肺転移後の VDT を算出することにより、VDT が生命予後生命予後と相関するとの過去の報告が散見される。近年 CT をはじめとする画像診断技術の進歩により、微細な転移巣を正確に描出できるようになっており、肺転移の早期発見にもつながっている。そこで我々は、CT を用いてより正確に VDT を算出し、VDT が生命予後に与える影響について検討を行った。

B. 研究方法

2001 年から 2009 年までに治療を行った骨軟部肉腫症例 72 例のうち画像解析による腫瘍倍加速度の検討が可能であった 40 例を対象とした。当研究は、三重大学倫理委員会の承認を得て行われた。40 例における肺転移診断時の平均年齢は 52 歳、男性 23 例、女性 17 例であった。肺転移の平均腫瘍径は 9.5mm であった。組織型は骨肉腫が 6 例、悪性末梢神経鞘腫 5 例、悪性線維性組織球腫 5 例、骨外性軟骨肉腫 4 例、滑膜肉腫 3 例、その他 17 例であり、骨腫瘍 11 例、軟部腫瘍 29 例であった。解析は胸部 CT を用いて行い、VDT は Schwartz の式(Schwartz M, Cancer 1961)を用いて算出した。なお、CT は全例最低 14 日以上の間隔をあけて 2 回撮影しており、その間外科的切除や化学療法などの積極的治療は行っていない。

(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

40 例における VDT は 7 日から 410 日であり、平均 53 日、中央値 21.5 日であった。29 例の軟部腫瘍のみでは各々 57 日、26 日であり、11 例の骨腫瘍では各々 42 日、13 日であった。VDT は組織学的悪性度と有意に関連性を有しており、高悪性度腫瘍は低悪性度腫瘍と比較して VDT が短かった($p=0.02$)。40 例における肺転移後の 3 年、5 年生命予後は各々 32%、16.8%であり、生命予後に影響を与える因子は VDT のみであった($p=0.01$)。また軟部腫瘍 29 例における検討では単変量解析、多変量解析ともに VDT が有意に生命予後に影響していた ($p=0.01, p=0.006$)。

D. 考察

VDT は腫瘍の生物学的悪性度を示す指標としてさまざまな悪性腫瘍において検討されてきたが悪性骨軟部腫瘍においては報告が少なく、また単純 X 線を用いての計測のみである。CT を用いて計測を行うことで、より正確に VDT の計測が可能であると同時に、臨床的にも CT で肺転移の早期診断が可能であることから、VDT を肺転移における治療に応用することも可能であると考え今回の研究をおこなった。今回の結果から、VDT が比較的長い場

合は、積極的に外科的切除などの治療を行うことで、より生命予後の延長が期待でき、逆に VDT が短い場合、患者の QOL なども考慮にいれて慎重に積極的治療の必要性を検討する必要があると考えられた。

E. 結論

骨軟部肉腫の肺転移における VDT は生命予後に影響を与える重要な因子であった。VDT に応じて肺転移後の撮影間隔や治療計画を検討することが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nishimura A, Matsumine A, et al.:

Transfection of NF- κ B decoy oligodeoxynucleotide suppresses pulmonary metastasis by murine osteosarcoma
Cancer Gene Ther, 18:250-9, 2011

Matsumine A, et al.:

A novel hyperthermia treatment for bone metastases using magnetic materials
Int J Clin Oncol, 16:101-8, 2011

Nakamura T, Matsumine A, et al.:

Recurrent ankle equinus deformity due to intramuscular hemangioma of the gastrocnemius
Foot Ankle Int, 32:905-7, 2011

Hamaguchi T, Matsumine A, et al.:

TNF inhibitor suppresses bone metastasis in a breast cancer cell line
Biochem Biophys Res Commun, 407:525-30, 2011

Matsumine A, et al.:

Clinical outcomes of the KYOCERA Physio Hinge Total Knee System Type III after the resection of a bone and soft tissue tumor of the distal part of the femur
J Surg Oncol, 103:257-63, 2011

Nakamura T, Matsumine A, et al.:

The symptom-to-diagnosis delay in soft tissue sarcoma influence the overall survival and the development of distant metastasis
J Surg Oncol, 104:771-5, 2011

Nakamura T, Matsumine A, et al.:

Clinical impact of the tumor volume doubling time on sarcoma patients with lung metastases
Clin Exp Metastasis, 28:819-25, 2011

Satonaka H, Matsumine A, et al.:

Acridine orange inhibits pulmonary metastasis of mouse osteosarcoma
Anticancer Res, 31:4163-8, 2011

Nishimura A, Matsumine A, et al.:

The adverse effect of an unplanned surgical excision of foot soft tissue sarcoma
World J Surg Oncol, 9:160, 2011

Nakamura T, Matsumine A, et al.:

Extraskeletal subcutaneous osateosarcoma of the upper arm: A case report
Oncology Letters, 2: 75-7, 2011

Nakamura T, Matsumine A, et al.:

Retrospective analysis of metastatic sarcoma patients
Oncology Letters, in press, 2011

松原孝夫, 松峯昭彦, 他 :

薬局増刊号、病気と薬パーフェクト BOOK 2011, 骨肉腫, 南山堂, 東京, 1784-87, 2011

中村知樹, 松峯昭彦, 他 :

軟部肉腫における不適切切除後の広範切除症例に対する MRI の有効性
中部日本整形外科災害外科学会雑誌, 54:39-40, 2011

松原孝夫, 松峯昭彦, 他 :

骨肉腫・ユーイング肉腫に対するアクリジンオレンジ光線および放射線力学的療法の治療成績
中部日本整形外科災害外科学会雑誌, 54:73-4, 2011

山口敏郎, 松峯昭彦, 他 :

下肢骨軟部腫瘍術後の深部静脈血栓症の発生率
中部日本整形外科災害外科学会雑誌, 54:79-80, 2011

浅沼邦洋, 松峯昭彦, 他 :

当院における高齢者骨肉腫の予後規定因子の検討
中部日本整形外科災害外科学会雑誌, 54:81-2, 2011

奥野一真, 松峯昭彦, 他 :
環椎溶骨性変化に斜頸を合併した spinal osseous
epidural AVF の 1 例
中部日本整形外科災害外科学会誌, 54:147-48, 2011

荒木信人, 松峯昭彦, 他 :
悪性骨・軟部腫瘍治療後の長期的問題点 腫瘍用人工
膝関節置換術後の長期的問題とその対策
日整会誌, 85:202-7, 2011

中村知樹, 松峯昭彦, 他 :
骨外性粘液型軟骨肉腫の治療成績
整形外科, 62:513-6, 2011

2. 学会発表

Matsumine A, et al.:
Novel hyperthermia using magnetic materials for
metastatic bone tumors
16th International Symposium on Limb Salvage
(2011.9.15-18 China)

Nakamura T, Matsumine A, et al.:
Clinical outcomes of the KLS Total Knee system after
the resection of bone tumors of the distal femur
16th International Symposium on Limb Salvage
(2011.9.15-18 China)

Matsubara T, Matsumine A, et al.:
Clinical outcome of acridine orange therapy supported
by photodynamic surgery and radiodynamic therapy for
soft tissue sarcomas, compared with conventional limb
salvage surgery after wide resection
16th International Symposium on Limb Salvage
(2011.9.15-18 China)

Asanuma K, Matsumine A, et al.:
Tissue factor mRNA expression in 78 soft tissue
sarcoma patients
16th International Symposium on Limb Salvage
(2011.9.15-18 China)

松原孝夫, 松峯昭彦, 他 :
悪性骨軟部腫瘍における腫瘍細胞外 pH と予後の検
討
第 116 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会
(2011.4.7-8 高知)

奥野一真, 松峯昭彦, 他 :
軟部腫瘍と鑑別を要した痛風結節の 4 例
第 116 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会
(2011.4.7-8 高知)

中村知樹, 松峯昭彦, 他 :
高齢者 (65 歳以上) 高悪性度骨軟部腫瘍肺転移症
例におけるラジオ波焼灼術の有用性
第 116 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会
(2011.4.7-8 高知)

中村知樹, 松峯昭彦, 他 :
軟部肉腫における診断の遅延が臨床経過に及ぼす
影響
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

渥美覚, 松峯昭彦, 他 :
低悪性度軟骨肉腫の治療成績
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

山口敏郎, 松峯昭彦, 他 :
下肢骨軟部腫瘍術後の深部静脈血栓症の発生率と
危険因子について
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

楠崎克之, 松峯昭彦, 他 :
アクリジンオレンジを用いた分子イメージングの
低侵襲外科手術への応用
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

松峯昭彦, 他 :
京セラ製腫瘍用人工関節 : PHK III の治療成績に関
する追加調査報告—骨軟部肉腫治療研究会 (JMOG)
による多施設共同研究—
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

松原孝夫, 松峯昭彦, 他 :
悪性骨・軟部腫瘍切除後の骨欠損に対する術中処理
自家骨移植法の治療成績
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

松峯昭彦, 他 :
マグネタイト含有リン酸カルシウム骨ペースト を
用いた難治性骨腫瘍に対する温熱療法
日本ハイパーサーミア学会第 28 回大会
(2011.9.9-10 愛知)

松峯昭彦, 他 :
体外交流磁場発生装置を用いた 転移性骨腫瘍に対
する 磁性体温熱療法
日本ハイパーサーミア学会第 28 回大会
(2011.9.9-10 愛知)

美濃部こころ, 松峯昭彦, 他 :
Ewing 肉腫における新規腫瘍マーカーの探索 :
ADAMTS4 発現の診断的意義の解析
第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2011.10.20-21 群馬)

中空繁登, 松峯昭彦, 他 :
軟骨細胞分化には N-カドヘリンの切断が必須であ
る
第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2011.10.20-21 群馬)

渥美覚, 松峯昭彦, 他 :
弱毒ポリオ生ワクチンによる悪性骨・軟部腫瘍の新
しい腫瘍融解療法
第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2011.10.20-21 群馬)

西村明展, 松峯昭彦, 他 :
高齢者の要介護認定に対する変形性関節症と骨粗
鬆症の影響—旧宮川村検診より—
第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2011.10.20-21 群馬)

浅沼邦洋, 松峯昭彦, 他 :
血液凝固抑制マウスを用いた肺転移関連因子の解
析
第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2011.10.20-21 群馬)

浅沼邦洋, 松峯昭彦, 他 :
大腿骨近位部の悪性骨軟部腫瘍に対する腫瘍用
人工関節の治療成績
第 117 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会
(2011.10.28-29 山口)

辻井雅也, 松峯昭彦, 他 :
抗菌薬充填ハイドロキシアパタイトと有茎皮弁に
よる脛骨慢性骨髄炎の治療
第 117 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会
(2011.10.28-29 山口)

渥美覚, 松峯昭彦, 他 :
血腫と診断された腫瘍の臨床および画像的特徴
第 117 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会
(2011.10.28-29 山口)

松原孝夫, 松峯昭彦, 他 :
膝蓋靭帯・アキレス腱周囲に発生した悪性軟部腫瘍
手術における術中自家腱処理法
第 117 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会
(2011.10.28-29 山口)

松井佑梨世, 松峯昭彦, 他 :
下腿遠位部悪性骨腫瘍に対する処理骨を用いた患
肢温存術の治療成績
第 117 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会
(2011.10.28-29 山口)

松峯昭彦, 他 :
骨・軟部腫瘍の低侵襲手術
第 5 回金沢骨軟部腫瘍セミナー
(2011.12.10 石川)

G. 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 横山 良平 国立病院機構九州がんセンター整形外科 医長

研究要旨 進行期骨軟部肉腫に対する Gemcitabin と Docetaxel の併用化学療法の有効性
について

A. 研究目的

高悪性度軟部肉腫の予後を改善するためには化学療法が必要とされるが、現在有効性が確認されている抗がん剤はイフォスファミド（IFO）とドキソルビシン（ADR）の2剤である。近年ゲムシタピン（GEM）とドセタキセル（DOC）の併用療法が肉腫の進行例に有効であるとの報告があり、IFOとADRに続く化学療法としての有用性を探るために研究を行った。

B. 研究方法

切除不能肉腫を有する患者のうち、IFOやADRを含む化学療法をすでに受けているか、もしくはIFOやADRを含む化学療法では無効と考えられている類上皮肉腫に対してGEMとDOCによる化学療法を行った。1例を除きGEMを675 mg/m²で第1日と第8日に、DOCを100 mg/m²で第8日に投与し、3週間サイクルで繰り返した。効果はCTにて測定した病巣の大きさをRECISTに準拠して評価した。有害事象の評価はCTCAE ver. 3.0に拠った。

（倫理面への配慮）

患者には文書による説明を行い、同意を得た。

C. 研究結果

7人（男4、女3、52～67歳、平均57.5歳、平滑筋肉腫4人、類上皮肉腫、いわゆる悪性線維性組織球腫、脱分化型脂肪肉腫各1人）に対しGEM+DOCによる化学療法を1～8コース、平均3.5コース行った。効果は、部分寛解（PR）が1人（悪性線維性組織球腫）、安定（SD）5人（平滑筋肉腫4人、類上皮肉腫1人）、進行（PD）は1人（脱分化型脂肪肉腫）であった。SDの5人中2人はPRには至らないものの明らかに縮小していた。PRおよびSDの6人中、奏効期間を測定できた5人では、その期間は7カ月から11か月、平均8.4ヶ月であった。

有害事象は、白血球減少（Grade 4が5人、grade 3と2が各1人）、好中球減少（Grade 4が6人、grade

2が1人）、血小板減少（Grade 4と3が各1人、grade 2が1人、grade 1が3人）であった。Grade 1のAST値上昇が4人、ALT値上昇が6人に見られた。また2人にGrade 1と2の肺線維症を生じた。因果関係は不明であるが致命的な腸管穿孔が1人に発生した。そのほか倦怠感、全身浮腫がそれぞれ2人と3人に認められた。

D. 考察

ほとんどが前治療を有していたにもかかわらず、病勢進行は1例のみであり、GEM+DOCは軟部肉腫に対して有効であることが示唆された。しかし肺線維症が7例中2例に見られ、これはIFOやADRを中心とした化学療法では、少なくとも骨・軟部腫瘍領域ではほとんど見られなかったものであり、注意すべき点である。今後軟部肉腫に対する新たな治療研究を進めるためには、慎重に行うべきである。

E. 結論

GEM+DOCは肉腫に対する新たな化学療法の候補として研究する価値はあると考えられるが、肺線維症など注意すべき有害事象があり、慎重に研究計画を立てるべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matono H, Yokoyama R, et al.:

Abnormalities of the Wnt/beta-catenin signaling pathway induce tumour progression in sporadic desmoids tumours: correlation between beta-catenin widespread nuclear expression and VEGF overexpression

Hsitopathology, 59:368-75, 2011

陳基明, 横山良平, 他:

Ewing 肉腫ファミリー腫瘍

小児がん診療ガイドライン (日本小児がん学会編)

金原出版, 東京, 299-332, 2011

横山良平:

Ewing 肉腫ファミリー腫瘍に対する外科治療の意義

小児外科, 43:525-28, 2011

前川啓, 横山良平, 他:

初回治療より長期の経過で局所再発をきたした悪性末梢神経鞘腫の1例

整形外科と災害外科, 60:658-60, 2011

西田顕二郎, 横山良平, 他:

化学療法が著効した背部未分化型肉腫いわゆる悪性線維性組織球腫 (MFH) の肺転移, 局所再発の1例

整形外科と災害外科, 60:661-63, 2011

2. 学会発表

横山良平, 他:

限局性 Ewing 肉腫ファミリー腫瘍治療における局所治療: 多施設共同臨床試験 (JESS04) 登録例の検討

第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

村上剛史, 横山良平, 他:

左肩滑液胞内脂肪腫の1例

第 122 回西日本整形・災害外科学会
(2011.11.26-27 熊本)

G. 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

骨髄間葉系幹細胞を用いたラット骨欠損モデルの骨再生に関する研究

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 ラット大腿骨骨欠損モデルを作成した。これにより再現性の高い偽関節モデルの作製条件の確立を検討した。次にラット MSC の培養試験を行い、bFGF を添加した増殖培地を用いることで多分化能を有した MSC を培養できる条件を検討した。最後に PPHC に MSC を播種した移植体を作製し、ラット偽関節モデルへの移植試験を試み、その骨再生能力の評価を行った。その結果 4、8 週で PPHC/MSC 群では比較対照群である PPHC 単独群と比較して有意に高い骨再生を確認した。分化能を維持した状態で MSC を移植したこと、連通多孔性を有し高い気孔径を有する PPHC を用いたことで良好な骨再生が実現できたものと考えられる。再生された骨組織は生体骨に近い組織であり、本治療法は新しい骨再生治療法として有用であると考えられる。

A. 研究目的

骨腫瘍における骨欠損に対しては、従来から自家骨移植術や人工骨移植術が行われてきた。しかし腫瘍切除後の骨欠損には自家骨移植術や人工骨移植術では適用に限界がある。近年細胞培養技術の飛躍的向上を背景に、細胞治療による組織再生の研究が盛んに試みられている。本件では自家骨髄由来間葉系幹細胞（以下 MSC と略記）に着目し、生分解性の骨再生用 scaffold である Porous PLGA/HAP composite ブロック（以下 PPHC と略記）との組み合わせによる治療法の開発を検討した。

B. 研究方法

- 1) ラット偽関節モデルの作製
ラット大腿骨に創外固定器の延長機構を用いて主骨片間の骨間隙が5mm となるような骨欠損モデルを作成した。
- 2) ラット骨髄MSC の培養
4 週齢の雄ラット1匹の両側の大腿骨および脛骨を摘出し、増殖培地にてフラッシュアウトして骨髄液を回収した。得られた骨髄液はbFGF を添加し培養し、トリプシ処理後継代培養した。
MSC の骨・軟骨・脂肪分化誘導を行い、それぞれの確認のためトルイジンブルー染色、アリザリンレッド-S染色、オイルレッドO-ヘマトキシリン2重染色を行った。
- 3) ラット偽関節モデルへの細胞移植
1~13週齢の雄ラット30 匹を3群に分けて実験を行った。MSC は2継代した後にPPHCに1 × 10⁶cell/ブロックとなるように播種し、3日間培養したもの

を移植に使用した。PPHCのみを移植した群を比較対照とした。術後4、8週後に大腿骨を取り出し、10%ホルマリン水溶液にて固定後、 μ CT 撮影および組織学的評価を行った。

（倫理面への配慮）

帝京大学医学部の動物実験に関する倫理委員会の承認を得た後に本研究を実施した。

C. 研究結果

- 1) ラット偽関節モデル
軟X 線にて主骨片の間隙には仮骨形成は確認できず、8週経過時点では主骨片断端部は骨吸収が進んでいることが確認できた。HE 染色標本では骨間隙部位に骨格筋組織および線維性組織の侵入があり、骨の形成が阻害されている様子が確認された。
- 2) ラット骨髄MSC の培養
ラット骨髄液からは接着性の線維芽細胞様細胞が分離されbFGF 添加増殖培地中で高い増殖挙動を示した。
4 週間骨分化誘導を行った細胞層はアリザリンレッド陽性であり、良好な石灰化物の沈着が見られたことから、高い骨分化能を有していることを確認した。
4 週間軟骨分化誘導したものは、トルイジンブルー染色でメタクロマジー陽性の細胞外基質の産生が良好であり、MSC が高い軟骨分化誘導能を有していることを確認した。
10日間脂肪分化誘導培養したところ、細胞質内にオイルレッドO 陽性の脂肪滴の形成が確認され、MSC が高い脂肪分化能を有していることを確認し