

た。

### 3) ラット偽関節モデルへの細胞移植

μ CTでは、PPHCに播種・培養したMSCを偽関節モデル部位に移植した群（PPHC/MSC群）では、4週目から骨間隙の中心部に石灰化組織がわずかに確認でき、8週にかけて成熟していくことが確認された。HE標本でも移植4週では幼弱な骨組織が確認でき、8週にかけて成熟していた。

一方、PPHC単体で移植した（PPHC単独群）では、8週の時点でも明らかな石灰化組織は確認できなかった。

### D. 考察

ラット偽関節モデルは試験数を多く設定できる小動物を用いたものであり、今後の骨欠損補填の治療開発研究に有用であると考えられる。

MSCの培養ではbFGFを添加した増殖培地で培養することにより、多分化能を維持した状態で効率よく細胞を増やすことができることが確認できた。

PPHC/MSC群では骨間隙の中心から多点的に骨の形成が確認されたため、PPHCに導入されたMSCが欠損部で増殖、分化して骨を形成したものと推察する。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、今後の骨再生治療に有用と考える。

### E. 結論

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。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Abe S, et al.:

Synovial hemangioma of the hip joint with pathological femoral neck fracture and extra-articular extension

J Orthop Sci, in press, 2011

Innami K, Abe S, et al.:

Endoscopic Surgery for Young Athletes With Symptomatic Unicameral Bone Cyst of the Calcaneus

Am J Sports Med, 39: 575-81, 2011

佐藤健二, 阿部哲士, 他:

緊張性気胸をきたした骨肉腫肺転移の1例

整形外科, 62巻12号, 1291-3, 2011

西澤祐:

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

帝京医学雑誌, 34(2):157-65, 2011

### 2. 学会発表

なし

### 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 米本 司 千葉県がんセンター整形外科 部長

研究要旨 悪性線維性組織球種（MFH）における浸潤型発育が局所制御および生存に及ぼす影響を明らかにし、MFH の標準的治療法を確立することを目的に研究を行った。MFH 患者の 85 例を対象に、予後因子（発生部位および深度、腫瘍径、切除縁、stage、発育様式などの臨床病理学的因子）と局所再発および生存との関連を単変量および多変量解析した。MFH 患者における浸潤型発育は、局所制御および生存に対する予後不良因子となっていた。また、浸潤型発育を呈する腫瘍では、不適切切除に対する補助放射線療法は無効であった。

A. 研究目的

悪性線維性組織球種（MFH）はしばしば画像的および病理学的に浸潤型発育パターンを呈することがあり、不完全切除および局所再発の原因となりうる。本研究の目的は、浸潤型発育が MFH 患者の局所制御および生存に及ぼす影響を明らかにして、MFH の標準的な治療法を確立することである。

B. 研究方法

1994 年から 2009 年までに千葉県がんセンター整形外科にて MFH と診断され、手術療法を受けた 85 例を対象とし、後方視野の研究を行った。局所制御率および全生存率は Kaplan-Meier 法にて算出した。予後因子解析として、発生部位および深度、腫瘍径、切除縁、stage、発育様式などの臨床病理学的因子を調査し、局所再発および生存との関連を単変量および多変量解析の手法で解析した。発育様式は STIR もしくは脂肪抑制 T1 強調造影 MRI 画像にて判定され、腫瘍が筋膜上を細長く這うように広がる像を呈するものを浸潤型、境界明瞭で周囲への浸潤傾向が見られないものを局所型と判定した。切除縁判定は、広範切除縁を含む適切切除縁と、辺縁切除および腫瘍内切除を含む不適切切除縁の 2 群に分けた。術後放射線治療は切除縁判定で不適切切除縁と判定された場合、患者と相談の上施行した。

（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、治療法の選択肢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

生存例でのフォローアップ期間は 12-193 か月（中央値 50 か月）であり、14 例（16%）に局所再発を認めた。5 年局所制御率および全生存率はそれぞれ 79.2%(95% CI, 64.1-86.1)、82.6%(66.3-87.0%)であった。浸潤型発育群 18 例の 5 年局所制御率は 46.0%と、局所型発育群の 84.1%と比較し有意に不良であった( $p=.014$ )。

D. 考察

局所制御率に対する予後因子解析の結果、単変量解析では発育様式と切除縁が有意な予後因子となり、多変量解析においても、浸潤型発育(HR=3.3)、不適切切除縁(HR=4.4)が予後因子として残った。また全生存率に対しても、浸潤型発育は有意な予後不良因子となった(HR=4.6)。

不適切切除縁と判定された 38 例中、20 例に術後放射線治療が施行された。本群でのサブクラス解析の結果、浸潤型発育を呈する腫瘍群においては、術後放射線治療の追加は局所再発発生の抑制には寄与しなかった。これに対し、局所型腫瘍では放射線治療の追加により局所コントロールの改善の傾向が認められた( $p=.09$ )。

E. 結論

MFH 患者における浸潤型発育は、局所制御および生存に対する予後不良因子となる。また浸潤型発育を呈する腫瘍では、不適切切除に対する補助放射線療法は無効である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yonemoto T, et al.:

Posttraumatic stress symptom (PTSS) and posttraumatic growth (PTG) in parents of childhood, adolescent and young adult patients with high-grade osteosarcoma  
Int J Clin Oncol, in press, 2011

米本司, 他:

骨肉腫長期生存者の就学, 就職, 結婚, 生殖能  
日整会誌, 85:215-8, 2011

萩原洋子, 米本司, 他:

血管塞栓術を繰り返した後に手術を施行した体幹  
部骨巨細胞腫 11 例の検討  
整形・災害外科, 54:1515-9, 2011

2. 学会発表

米本司, 他:

骨肉腫患者の社会復帰と未来への挑戦  
第 84 回日本整形外科学会学術総会  
(2011.5.12-15 横浜)

米本司, 他:

当院における小児がん患者支援チーム「あしたの  
会」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)

米本司, 他:

小児骨肉腫患者の両親における心的外傷後のスト  
レス症状 (PTSS) および心的外傷後の成長 (PTG)  
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)

米本司, 他:

小児期・思春期・若年成人期の骨肉腫患者の両親に  
おける心的外傷後ストレス症状および心的外傷後  
の成長  
第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会  
(2011.11.25-27, 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

悪性軟部腫瘍手術の Surgical site infection に関する実態調査

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 悪性軟部腫瘍切除に際して surgical site infection の発生の実態調査を行い、発生例の臨床的特徴、発生率、発生に関する risk factor を求めた。

A. 研究目的

悪性軟部腫瘍切除に際して surgical site infection が発生した場合、切断を含む複数回の再手術、治癒期間や入院期間の延長、また時に生命の問題が起こりうる。こうしたリスクを少なくするために、データの蓄積と詳細な解析が必要であるが、いままで本疾患における surgical site infection の発生を体系的に検討した報告は少ない。高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立を確立するためには周術期合併症の実態の把握が必要であるため本研究を遂行した。

B. 研究方法

84 例の悪性軟部腫瘍症例を対象とし、surgical site infection の発生率、その臨床的特徴と治癒過程、在院期間への影響、発生の危険因子および腫瘍学的治療成績への影響を解析した。Surgical site infection の定義は CDC ガイドラインに準拠した。

（倫理面への配慮） データ解析および結果の公表に際しては施設倫理委員会の審査後承諾を得た。

C. 研究結果

surgical site infection は 7 例(8.3%)に発生した。すべての症例において感染は制御されたが、surgical site infection の発生は在院期間延長の独立した危険因子となった。単変量解析および多変量解析において体幹部発生および術中出血量が surgical site infection の発生に関する有意な危険因子であった一方で、患者の年齢、腫瘍の悪性度、化学療法、腫瘍の大きさ、形成外科的再建の適応などは危険因子とはならなかった。有意ではないものの surgical site infection が発生した症例では局所再発および生命予後に関して腫瘍学的治療成績の悪い傾向を示した。

D. 考察および E. 結論

軟部悪性腫瘍手術における surgical site infection の発生率は、骨接合術、関節置換術あるいは脊椎手術などに比べて明らかに高かった。発生を予防するうえでの有効な選択肢は依然として限られているが、今回の解析結果は感染発生の予測に際して有益である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Imakiire N, Mochizuki K, et al.:

Malignant pigmented villonodular synovitis in the knee -report of a case with rapid clinical progression-  
Open Orthop J, 5:13-6, 2011

Morii T, Mochizuki K, et al.:

D-dimer levels as a prognostic factor for determining oncological outcomes in musculoskeletal sarcoma  
BMC Musculoskeletal Disorders, 12:250, 2011

Morii T, Mochizuki K, et al.:

Surgical site infection in malignant soft tissue tumors  
J Orthop Sci, in press, 2011

稲田成作, 望月一男, 他:

母指末節骨に発生した骨内グロムス腫瘍の 1 例  
関東整災誌, 第 42 巻第 1 号 65-9, 2011

青柳貴之, 望月一男, 他:

足関節に発生した Dysplasia epiphysialis hemimelica の 1 例  
日小整会誌, 20 (2): 456-9, 2011

2. 学会発表

Morii T, Mochizuki K, et al.:

Management of post-operative deep infection in tumor endoprosthesis around the knee:

A multi-institutional study by Japanese

Musculoskeletal Oncology Group

第 84 回日本整形外科学会学術総会

(2011.5.12-15 横浜)

森井健司, 望月一男, 他:

悪性軟部腫瘍における surgical site infection の実態調査

第 34 回日本骨関節感染症学会 (2011.7.8. 兵庫)

森井健司, 望月一男, 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)

田島崇, 望月一男, 他:

Extraskkeletal chondroma の 5 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)

藤野節, 望月一男, 他:

12 歳男児に生じた骨原発前駆 B リンパ芽球性リンパ腫の 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)

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 60 回東日本整形災害外科学会

(2011.9.16-17 茨城)

森井健司, 望月一男, 他:

軟骨肉腫に対する BH-3 mimetics を用いた新規

分子標的治療の開発

第 9 回関東骨軟部基礎を語る会(2011.10.1 東京)

青柳貴之, 望月一男, 他:

肺癌細胞株におけるゾレドロネートの抗腫瘍効果に対する薬剤耐性発現—骨転移に関連して—

第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会

(2011.10.20-21 群馬)

加藤聡一郎, 望月一男, 他:

胸骨に発生した軟骨肉腫の一例

第 40 回杏林医学会総会 (2011.11.19 東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

分担研究者 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 69 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 27 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 20 年厚生労働省告示第 415 号）に基づき実施している。

C. 研究結果

引き続き症例登録に努め、新規登録 9 例を得たが実際にワクチン投与に至った症例 1 例のみであった。現在までに WT1 ワクチン療法施行した症例は 27 例となった。男 18 例、女 9 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 4.6 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 9 例（軟骨肉腫 4 例、骨肉腫・Ewing 肉腫各 2 例、FDF-23 産生悪性腫瘍 1 例）、評価対象病変の内訳は局所再発 13 病変、遠隔転移 20 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、PD15 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 21%となり、このうち軟部腫瘍では 22%、骨腫瘍では 18%であった。

安全性に関しては、本年実施症例で grade 3 のヘモグロビン低下を認め中止に至ったが、広範な骨髄播種を認め原疾患の進行によるものと判断された。その他全例で注射部位の発赤腫脹を認めたが、その他には重篤な副作用を認めなかった。

D. 考察

6-month PFS は軟部腫瘍で 22%、骨腫瘍で 18%と、転移を有する進行期軟部肉腫および骨肉腫の Historical control を上回る効果は得られなかった。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、および特異的 CTL の誘導が観察していることから、本ワクチン療法の clinical benefit

が示唆されたと考えている。

目標症例数は 30 例であるが、症例数の増加により historical control を上回る成績を得るのは困難と考えられることからデータの報告準備を行なっている。また小児科と共同して再発抑制効果を期待した小児骨軟部腫瘍対象のパイロット試験を開始した。これをもとに成人症例での新規プロトコルの作成中である。

#### 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、27 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 4 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、WT1 ワクチン投与による重篤な副作用の発現を認めていない。
- 3) 再発抑制効果を期待した小児骨軟部腫瘍対象の試験を開始した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hashimoto N, Yoshikawa H, et al.:

Capillary hemangioma in a rib presenting as large pleural effusion

Ann Thoracic Surg, 91:e59-61, 2011

Takenaka S, Yoshikawa H, et al.:

Eleven cases of cardiac metastases from soft-tissue sarcomas

Jap J Clin Oncol, 41:514-8, 2011

Hamada K, et al.:

Prosthetic reconstruction for tumors of the distal tibia  
Report of two cases

Foot, 21:157-61, 2011

Emori M, et al.:

Case of an unusual clinical and radiological presentation of pulmonary metastasis from a costal chondrosarcoma after wide surgical resection: a transbronchial biopsy is recommended

World J Surg Oncol, 9:50, 2011

Emori M, et al.:

Extracorporeally irradiated autograft-prosthetic composite arthroplasty with vascular reconstruction for primary bone tumor of the proximal tibia

Ann Vasc Surg, 25:266.e1-4, 2011

若松透, 吉川秀樹, 他:

骨外性骨肉腫に対する系統的治療の有用性の検討  
臨床整形外科, 46:729-36, 2011

##### 2. 学会発表

吉川秀樹:

骨軟部腫瘍診断のピットフォール: 教訓的 20 症例  
第 6 回東海運動器フォーラム (2011.1.22 名古屋)

吉川秀樹:

骨軟部腫瘍診断のピットフォール: 誤診例を中心に  
第 20 回広島おと研究会 (2011.2.24 広島)

吉川秀樹:

骨軟部腫瘍診断のピットフォール: 誤診例を中心に  
熊本運動器疾患懇話会 (2011.5.20 熊本)

荒木信人, 吉川秀樹, 他:

処理骨を用いた患肢温存術の施行状況と課題-術中体外照射自家骨移植術-

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)

角永茂樹, 吉川秀樹, 他:

初診時より肺転移を認めた骨肉腫の治療成績

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)

若松透, 吉川秀樹, 他:

滑膜肉腫と Ewing 肉腫に対する bevacizumab の抗腫瘍効果

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)

秋本泰芳, 吉川秀樹, 他:

多量の胸水貯留を併発した肋骨内血管奇形の一例

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)

橋本伸之, 吉川秀樹, 他 :  
術中体外照射自家骨移植法における intercalary graft  
の内固定法の検討  
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)

小島秀人, 吉川秀樹, 他 :  
大腿骨近位部転移性骨腫瘍に対する手術治療例の  
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)

吉岡潔子, 吉川秀樹, 他 :  
酪酸ナトリウムの悪性軟部腫瘍に対するセネッセ  
ンスの誘導と浸潤抑制作用  
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)

森本時光, 吉川秀樹, 他 :  
Malignant phosphatouric mesenchymal tumor と甲状腺  
癌の同時性重複癌の一例  
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)

田中太晶, 吉川秀樹, 他 :  
マウス骨肉腫細胞株 Dunn と高肺転移株 LM8 におけ  
る血中循環腫瘍細胞(CTCs)の動的・経時的解析  
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)

友永真人, 吉川秀樹, 他 :  
LM8 マウス骨肉腫肺転移モデルにおける新規ユビ  
キチンリガーゼ LUBAC の機能解析  
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)

吉川秀樹 :  
骨軟部腫瘍の誤診例  
第 35 回五稜郭セミナー  
(2011.11.28 函館)

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



1. 骨肉腫における新規診断・治療標的分子の探索
2. 骨軟部腫瘍における血管再建症例の検討
3. 軟部肉腫における FNCLCC 分類の役割
4. 切除縁評価法に関する検討

研究分担者 松本 誠一 がん研有明病院整形外科 部長

研究要旨 網羅的遺伝子発現解析を通じて、骨肉腫の腫瘍マーカーや治療標的として応用しうる新規分子の同定を試みた。

## 1. 骨肉腫における新規診断・治療標的分子の探索

### A. 研究目的

骨肉腫において、新規の腫瘍マーカーとなり得る分子の同定や新規薬剤の開発など、治療成績の向上につながる画期的な研究報告はない。

これまでに我々は、約 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。同時に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いる。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、骨肉腫の診断や治療マーカーに応用できる分子、治療の標的となり得る分子の同定を本研究の目的とした。

### B. 研究方法

研究対象は、癌研有明病院整形外科において治療が行われた骨肉腫 22 症例を対象とした。対象である 22 例の凍結保存されている切開生検材料を用いて、次に述べる網羅的遺伝子発現解析を行った。

ステップ 1) 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骨肉腫の切開生検材料から 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。

ステップ 2) 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、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 3) ステップ 2 から選定された遺伝子を対象に、TM topology predictor などの局在解析や文献的検索から細胞膜に局在していると推測される遺伝子を選定。

これまでにステップ 1) 2) 3) の解析から 17 遺伝子が選定されており、これらは細胞膜に局在していると推測されている。

今回は、同定された 17 遺伝子を対象に、real-time RT-PCR を用いた定量的遺伝子発現解析をステップ 4) の発現解析として行った。

real-time RT-PCR には LUX PRIMER を用いて、primer を作成、これまでの解析に使用した臨床検体 22 例からマイクロアレイ解析に使用した RNA を用いて定量的遺伝子発現解析を行った。

（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

細胞膜に局在が推測されている 17 遺伝子の real-time PCR の結果は、全遺伝子がアレイデータと裏打ちするように、定量値においても、腫瘍細胞で発現が高いことが確認された。

### D. 考察

骨肉腫において、診断に有用かつ治療モニターとして活用できる分子の同定や標的分子の同定は、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事が期待できる。

過去の報告において 2、3) の解析から同定された 17 分子は、今回のステップ 4) の定量性が高い real-time RT-PCR 法による解析においても、腫瘍組織において高い発現であることが確認され、治療標的

分子の可能性に富むと捉えることができる。今後は、ポリクローナル抗体作成や GFP タンパクを作成し腫瘍組織での発現や局在の確認、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

これまでの解析から同定された 17 遺伝子を対照に定量的遺伝子発現解析を行った。

同定された 17 遺伝子すべては、腫瘍組織において、定量値においても遺伝子発現が高いことが確認された。

## 2. 骨軟部腫瘍における血管再建症例の検討

### A. 研究目的

腫瘍とともに主要な血管を合併切除後に血管再建を行った例を検討した。

### B. 研究対象

1980 年から 2008 年までに加療した 42 例を対象とした。年齢は、13 歳から 77 歳(平均 47 歳)、性別は、男性 21 例、女性 21 例で、経過観察期間は、4-356 ヶ月(平均 107 ヶ月)。疾患は、脂肪肉腫 9 例、MFH8 例、滑膜肉腫 5 例、骨肉腫 7 例、MPNST3 例、平滑筋肉腫 4 例、血管肉腫 2 例、その他 4 例である。局在は、大腿 22 例、そけい 5 例、大腿骨 6 例、膝 2 例、上肢 6 例、他 4 例。血管貫入例は 6 例。当科初回治療例 20 例、他院再発例 11 例、他院切除後 7 例。初診時遠隔転移は 4 例。転帰は、CDF17 例、NED6 例、AWD2 例、DOD18 例、他因死 1 例。

### C. 研究結果

①上肢 6 例：静脈のみ切除した 1 例は人工血管で再建したが、動脈を切除した他 5 例では、自家静脈移植を行った。人工血管例のみ術後感染し、抜去した。  
②下肢 36 例：動静脈切除した 30 例では、動脈のみ再建した 13 例中 2 例が術直後に循環不全から再手術が必要であった。人工血管例で感染があり、自家静脈移植した 1 例で晚期血管閉塞となった。動静脈を再建した 17 例では、1 例のみ自家静脈にて動静脈を再建したが、他の 16 例では両者が静脈再建に人工血管を用いた。人工血管を用いた 4 例に感染、2 例に血管閉塞による再手術を行った。

### D. 考察

1992 年より当科では、腫瘍に近接した主要血管について ISP を行い、実際に血管を切除する症例は減

っているが、腫瘍内に血管が貫入した症例や他院多数回再発例では、切除の必要性がある。上肢については、自家静脈移植を行っているが、下肢は、状況により人工血管か自家静脈移植の選択を行っている。静脈再建については、骨も含めた拡大切除の場合骨髄内血流も低下するため再建を行っている。静脈再建については、過去適応については一定の見解が無かったが、2009 年以降、静脈切除後の静脈圧測定結果により再建を行うかを決定している。

## 3. 軟部肉腫における FNCLCC 分類の役割

### A. 研究目的

化学療法適応決定の指標としての FNCLCC 分類の役割について検討した。

### B. 研究方法と症例

当院にて系統的に治療を行った軟部肉腫 518 例について検討した。発生部位は四肢が 400 例である。Stage は、M1 が 74 例、M0 が 444 例であった。切除縁は、病巣内切除 26 例、辺縁切除 72 例、広範切除 416 例である。

### C. 研究結果

全 518 例について Grade と 5 年累積生存率についてみると、G1 (149 例) で 100%、G2 (201 例) で 75%、G3 (168 例) で 54%あった。組織分類別にみると MFH169 例では、G1 (13 例) で 100%、G2 (82 例) で 83%、G3 (74 例) で 62%あった。滑膜肉腫 59 例では、G1 (0 例)、G2 (30 例) で 96%、G3 (29 例) で 60%あった。高分化型を除く脂肪肉腫 69 例では、G1 (29 例) で 90%、G2 (31 例) で 82%、G3 (9 例) で 51%あった。

### D. 結論

FNCLCC 分類は軟部肉腫の予後判定に有用な指標であり、化学療法適応の指標と成り得ることが判った。

## 4. 切除縁評価法に関する検討

### A. 研究目的

骨・軟部肉腫切除縁評価法は 1989 年に日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会により制定されたが、その後見直しが行われていない。本評価法の元になっているのは、腫瘍の浸潤に対して抵抗性を示す組織(バリアー)を想定し、バリアーに含まれる組織を一定の距離に換算している点である。今回自験例を元に、このバリアー理論に基づいた切除縁評価法の妥当性について検討を加えた。

## B. 研究対象と方法

1972年から2008年に手術を行った高悪性軟部肉腫517例を対象とした。再発腫瘍は除外した。これら症例に対して、切除縁と局所制御率の関係を調べた。まず切除評価部位を2群に分けた。

B群：腫瘍と切除線の間にはバリアーが介在する。338例。NB群：腫瘍と切除線の間にはバリアーが介在しない。179例。さらにB群における腫瘍とバリアーの癒着の有無と局所制御率について検討した。

## C. 研究結果

NB群の局所制御率は、腫瘍と切除線の距離(TSD)が1cmで71%、2cmで94%、3cm以上で100%であった。一方、B群では、1cmで94%、2cmで93%であった。特に腫瘍と切除線の間が0cmである場合の局所制御率は、B群で86%、NB群で57% (p=0.006)であり、バリアーには局所制御効果があることが判った。

局所制御率から見たバリアー換算法の妥当性についてみると、腫瘍とバリアー間に正常組織が存在しバリアー外で切除された場合すなわち curative procedure の場合、TSDが1cmで93%、3cmで80%、4cmで75%、すべてのTSDで92%であった。すなわち、curative procedure は根治的な切除とは言えず、curative=5cm とする根拠が乏しいことが判った。

バリアーと腫瘍間に正常組織が介在しない場合の局所制御率についてみると、腫瘍とバリアーに癒着がない場合、TSDが1cmで94%であった。腫瘍とバリアーが一部癒着している場合には、TSD1cmで92%、完全に癒着している場合には、TSD1cmで80%、TSD0cmで90%であった。癒着の程度を無視するとTSDが1cmで90%、TSDが0で86%であった。切除縁評価法では、バリアーと腫瘍が癒着している場合、厚いバリアーであれば2cmと換算し、薄いバリアーであれば1cmと換算する。この方式に従って、バリアーが介在する切除縁をw0=marginal からw5まで分けて局所制御率をみると、W0:100%、w1:88%、w2:94%、w3:89%、w4:92%、w5:88%-5であり、バリアーが存在することが局所制御に重要であることが判った。すなわち、90%以上の局所制御率は、癒着の程度によらずバリアーが存在する場合にはTSDが1cm、バリアーがない場合にはTSDが2cmであることが判った。また、w3-w5の間では、切除範囲と局所制御率には一定の関係を見いだすことはできなかった。

以上より、バリアーがある部位では1cmの健全組織があれば adequate wide としてバリアーがない部位では2cmの健全組織があれば adequate wide とし、

それ以下の wide を inadequate wide、その他はこれまでどおり反応層での切除を marginal、腫瘍内の切除を intralesional とするのが簡便である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

蛭田啓之, 松本誠一, 他:  
軟部肉腫の組織学的治療効果判定と切除縁評価  
軟部腫瘍, 腫瘍病理鑑別診断アトラス  
文光堂, 東京, 246-54, 2011

松本誠一, 他:  
悪性骨・軟部腫瘍術後の長期的な機能  
日整会誌, 85(4):196-201, 2011

藤田和敏, 松本誠一, 他:  
血管柄付き腓骨移植術と後脛骨動脈穿痛枝皮弁を用いて一期的再建した下肢骨悪性腫瘍の1例  
形成外科, 54(3):323-9, 2011

藤田和敏, 松本誠一, 他:  
右肘部腫瘍切除後の内側測副靭帯再建の経験  
日形会誌, 31:158-61, 2011

植野映子, 松本誠一, 他:  
骨(腫瘍性病変)  
臨床画像, 27(2):164-73, 2011

松本誠一:  
頭頸部悪性腫瘍 肉腫  
JHONS, 27(9):1495-9, 2011

松本誠一:  
軟部腫瘍  
整形外科看護 2011 春季増刊, 243-53, 2011

請川円, 松本誠一, 他:  
弾性線維腫の診断・治療の進め方 14 症例の経験から  
臨床整形外科, 46(3):235-9, 2011

太田博俊, 松本誠一, 他:  
進行直腸肛門癌に対する骨盤内臓全摘出術および薄筋による有茎筋皮弁形成移植術  
手術, 第55巻第11号, 1809-15, 2001

## 2. 学会発表

Matsumoto S :

Long-term results of "in situ preparation" for soft tissue sarcoma

24th Annual Meeting of the European Musculo-Skeletal Oncology Society(2011.5.18-20 Ghent-Belgium)

松本誠一, 他 :

軟部悪性線維性組織球種および低悪性粘液線維肉腫の臨床像

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, 松本誠一, 他 :

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)

松本誠一 :

軟部悪性腫瘍の診断と治療

日本整形外科看護研究会

第 11 回学術集会・平成 23 年度総会  
(2011.6.4-5 横浜)

松本誠一 :

第一線診療施設における骨軟部腫瘍診療法

第 10 回中信整形外科医会学術講演会  
(2011.6.18 長野)

松本誠一, 他 :

外科医の視点からの悪性線維性組織球種

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)

下地尚, 松本誠一, 他 :

パステール処理骨の長期成績と至適再建法

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)

阿江啓介, 松本誠一, 他 :

高悪性軟部肉腫における切除縁評価法に関する検討

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)

早川景子, 松本誠一, 他 :

高分化型脂肪肉腫の画像の特徴について

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)

五木田茶舞, 松本誠一, 他 :

デスマイドの治療成績

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)

早川景子, 松本誠一, 他 :

当院における結節性筋膜炎の検討

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)

中山隆之, 松本誠一, 他 :

色素性絨毛結節性滑膜炎と腱鞘巨細胞種の臨床像と治療成績

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)

五木田茶舞, 松本誠一, 他 :

初診時針生検でデスマイドが疑われた軟部肉腫 7 例の治療経験

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)

下地尚, 松本誠一, 他 :

骨盤腫瘍における根治的手術と安全な切除縁

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)

船内雄生, 松本誠一, 他 :

膝周囲骨腫瘍切除後の有茎膝蓋骨移植による関節形成術: Merle d' Aubigne 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)

眞鍋淳, 松本誠一, 他 :

Cancer Board による骨転移の集学的診断治療

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)

船内雄生, 松本誠一, 他 :

リンパ管肉腫の 5 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)

谷澤泰介, 松本誠一, 他：  
骨・軟部腫瘍における血管再建症例の検討  
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)

今井智浩, 松本誠一, 他：  
上肢骨・軟部悪性腫瘍における再建皮弁の部位別選  
択法  
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)

前田拓摩, 松本誠一, 他：  
下肢骨・軟部悪性腫瘍における再建皮弁の部位別選  
択法  
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)

藤田和敏, 松本誠一, 他：  
体幹骨・軟部悪性腫瘍における再建皮弁の部位別選  
択法  
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)

小柳広高, 松本誠一, 他：  
軟部肉腫の各組織型における FNCLCC 悪性度分類  
の予後予測因子としての有用性  
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)

齋藤正徳, 松本誠一, 他：  
紡錘形細胞脂肪腫の 6 例  
第 60 回東日本整形災害外科学会(2011.9.16-17 茨城)

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

CDK と Aurora キナーゼの二重阻害薬 JNJ-7706621 による、  
ユーイング肉腫に対する抗腫瘍効果とそのメカニズムに関する研究

研究分担者 大野 貴敏 岐阜大学大学院医学系研究科整形外科学 准教授

研究要旨 我々はこれまで肉腫に対する分子標的治療を目指し研究を進めてきたが、今回、ユーイング肉腫において高い発現が見られる CDK と Aurora キナーゼに対して阻害効果を有する JNJ-7706621 が、ユーイング肉腫に対し強力な抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。さらにそのメカニズムを細胞分裂制御の観点から解析した。

#### A. 研究目的

ユーイング肉腫の約 90%に存在する融合遺伝子 EWS-Fli1 は、RNA 結合タンパク質 EWS と Ets family 転写因子の 1 つ Fli1 の融合によって生じ、強力な転写因子として腫瘍化を促進する。がん発生に深く関与する分裂期特異的因子 Aurora kinase や細胞周期制御因子である Cyclin dependent kinase (CDK) は EWS-Fli1 の標的遺伝子と考えられ、EWS-Fli1 はこれらの遺伝子発現を促進する。本研究では、Aurora kinase 及び CDK の二重阻害剤である JNJ-7706621 (JNJ) のユーイング肉腫に対する抗腫瘍効果と分裂期制御タンパク質に及ぼす影響を検討した。

#### B. 研究方法

- 1) ユーイング肉腫細胞として TC135、A673、SK-ES1 を用いた。JNJ を 3 種類のユーイング肉腫細胞に投与し経時的に細胞数を計測し、フローサイトメトリーにより DNA 量を測定して細胞周期への影響を解析した。その際の Aurora kinase と CDK のタンパク量の変化をウエスタンブロット法で解析した。
- 2) 分裂期に同期させた TC135 に JNJ を投与し、顕微鏡で形態学的変化を観察した。
- 3) TC135 を以下の 3 群に分け、それぞれに JNJ を投与して分裂期制御タンパク質の変化を免疫蛍光法で分析した。①二重チミジンブロック及び放出法によって G2 期に同期させた群②ノコダゾールで分裂期前期に同期させた群③ノコダゾールで分裂期前期に同期後にノコダゾールを洗浄除去した群
- 4) TC135 を皮下移植したヌードマウスに JNJ を腹腔内投与し、経時的に腫瘍径を計測した。JNJ の投与 4 日目に摘出した腫瘍組織の病理学的検索を行った。アポトーシスは TUNEL 法により検出した。

(倫理面への配慮)

動物実験の倫理的配慮については、研究計画書を

動物実験委員会に提出し、許可を得た。

#### C. 研究結果

- 1) JNJ は濃度依存的に全てのユーイング肉腫細胞の増殖を抑制し、低濃度では G2 期で、高濃度では G1 期と G2 期で細胞周期を停止させた。Aurora kinase と CDK の活性は抑制された。
- 2) 分裂期に同期させた TC135 に JNJ を投与すると、細胞分裂が起こらないまま分裂期を終了した。
- 3) ①では、Aurora A の局在は阻害されなかったが、Aurora A と同じく中心体タンパク質である TOG、Nek2、TACC3 の局在は阻害された。同様に Aurora B のキネトコアへの局在は阻害されなかったが、Aurora B と同じく染色体パッセンジャータンパク質である Survivin や INCENP などは阻害されていた。一方②では、Aurora A だけでなく TOG、Nek2、TACC3 の局在も阻害されず、同様に Aurora B、Survivin、INCENP の局在も阻害されなかった。また②において、中央体関連タンパク質である Aurora B、INCENP、Survivin、Plk1、Prc1 は分裂期後期以降になっても前半の局在から変化を認めなかったが、ノコダゾールを除去した③では、分裂期後期以降に Aurora B、INCENP、Survivin は染色体の周辺に移動し、Plk1 と Prc1 は微小管上にとどまっていた。またスピンドルチェックポイント機構を担う Bub1 と BubR1 においては、②、③共に局在が抑制されていた。
- 4) JNJ はヌードマウスに移植した腫瘍の増殖を顕著に抑制した。JNJ を高濃度で投与した群の腫瘍組織には分裂期の細胞が認められず細胞周期は停止していた。Aurora kinase と CDK の活性は抑制され、腫瘍増殖の指標となる Ki-67 陽性細胞は減少し、アポトーシスの誘導が確認された。

#### D. 考察

JNJ は、細胞周期を停止させることによりユーイング肉腫細胞の増殖を抑制した。JNJ を G2 期に投与すると TOG、Nek2、TACC3 と Survivin、INCENP の局在が阻害され、M 期に投与するとこれらの局在が阻害されなかったのは、G2 期から M 期移行期における Aurora A、B の活性が、中心体タンパク質の複合体、染色体パッセンジャー複合体の各々の形成に重要な役割を果たしていることを示す。中央体関連タンパク質の局在がノコダゾールの有無によって異なるという事実は、中央体への移動には微小管の形成が必要であることを示唆している。分裂期に同期させた後ノコダゾールを除去し JNJ を投与した群で Aurora B、INCENP、Survivin が染色体の周辺に移動したのは、Aurora B の失活によるもので、Plk1、Prc1 は Aurora B の影響がないため微小管上には留まったものの、Aurora A と CDK1/cyclin B1 の機能不全により微小管のプラス極には移動できなかったと考えられた。ノコダゾールで同期した細胞では、JNJ によりチェックポイント機構の破綻をきたし、染色体分離が行われなまま分裂期後期へと進んだ。分裂期制御タンパク質の細胞内局在の異常により細胞質分裂も障害されたと考えられた。

#### E. 結論

JNJ-7706621 は aurora kinase および CDK を阻害することで分裂期制御タンパクの機能不全を誘導し、ユーイング肉腫に対し抗腫瘍効果を示した。本剤はユーイング肉腫の新たな治療薬となる可能性がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Takigami I, Ohno T, et al.:

Synthetic siRNA targeting the breakpoint of EWS/Fli-1 inhibits growth of Ewing sarcoma xenografts in a mouse model

Int J Cancer, 128:216-26, 2011

Nagano A, Ohno T, et al.:

Lipoblastoma mimicking myxoid liposarcoma: a clinical report and literature review  
Tohoku J Exp Med, 223(1):75-8, 2011

Matsushashi A, Ohno T, et al.:

Growth Suppression and Mitotic Defect Induced by JNJ-7706621, an Inhibitor of Cyclin-Dependent Kinases and Aurora Kinases

Curr Cancer Drug Targets, in press, 2011

大島康司, 大野貴敏, 他:

右前腕腫瘍の 1 例

東海骨軟部腫瘍, 23:7-8, 2011

##### 2. 学会発表

大野義幸, 大野貴敏, 他:

下肢悪性骨腫瘍広範切除後に処理骨および血管柄付き骨移植による再建術の経験

第 75 回東海マイクロサージャリー研究会  
(2011.3.5 名古屋)

大野貴敏, 他:

高齢者発生軟部肉腫の治療成績

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)

大島康司, 大野貴敏, 他:

高齢者の大腿後面に発生した骨外性 Ewing 肉腫の 2 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)

永野昭仁, 大野貴敏, 他:

馬尾神経腫瘍と鑑別を要した malignant solitary fibrous tumor

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)

大野貴敏, 他:

処理骨を用いて再建を行った悪性骨軟部腫瘍の治療成績

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)

永野昭仁, 大野貴敏, 他:

脂肪腫に対する超音波破碎吸引装置 (CUSA) を用いた小皮切手術の治療成績

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)

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



## Apparent Diffusion Coefficient Mapによる軟部肉腫反応層の検討

研究分担者 平岡 弘二 久留米大学医学部整形外科 准教授

研究要旨 悪性軟部肉腫の治療において手術による広範切除の達成が最も重要な因子の一つである。十分な切除縁を確保するためにMRIにより腫瘍の辺縁を確認し切除範囲の決定を行うが、反応層が広く浮腫と区別が付きにくい症例においては切除範囲が広範に及び巨大な組織欠損を生じることになる。我々はMRIの拡散強調画像を撮像しapparent diffusion coefficient(ADC) mapを使用して反応層の評価、特に腫瘍辺縁の確認、浮腫との区別が可能であるか組織の全割標本を用いて検討した。対象は13例で9例に反応層が認められた。ADC mapは全例で造影T1強調像、T2強調像より反応層を明瞭に描出し、腫瘍実質の辺縁確認に有用であった。3例に反応層内への腫瘍浸潤を認めたが、すべて腫瘍周囲1cm以内であった。浮腫炎症が主体である反応層と腫瘍実質の境界を確認することは、切除縁決定時には重要であると考えられる。

### A. 研究目的

拡散強調画像は水分子の動きの大きさや方向を反映した画像である。多くの軟部肉腫は高い細胞密度の影響により、水分子の拡散制限を受ける。一方、腫瘍周囲に認められる反応層は、多くの場合は浮腫性変化のため細胞密度は低く、拡散制限は受けにくい。この研究の目的はapparent diffusion coefficient(ADC) mapを用いて、これまでは困難であった軟部肉腫と反応層の正確な識別が可能であるかを病理組織所見と対比して検討することである。

### B. 研究方法

拡散強調画像が撮影され、その後摘出術が行われた軟部肉腫13症例(28歳から73歳、平均59歳)。MRIは1.5T装置を用い、シークエンスはルーチン検査(T1強調像、脂肪抑制T2強調像、造影T1強調像)と拡散強調画像を撮像した。拡散強調画像はSingle shot EPI SE型(TR/TE=3200/100-120msec)を用い、b値0と1,000からADC mapを作成した。検討項目は以下の4つである。1)反応層の有無、2)それぞれのシークエンスにおける腫瘍辺縁の明瞭さを4 point scale(1は評価不能、4は腫瘍辺縁が明瞭に識別可能)で評価、3)腫瘍部と反応層の細胞数とADC値を計測し比較、4)ADC値と細胞数の相関関係。

(倫理面への配慮)

後方視的な研究であり、対象患者からの書面による同意は得ていない。本研究は一般的な画像検査情報と病理組織を用いており、研究による患者への不利益は生じないと考えられる。また個人情報には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

反応層は13例中9例(69%)に存在した。腫瘍辺縁の明瞭さはADC map(3.4±0.5)が脂肪抑制T2強調像(2.6±0.9)や造影T1強調像(2.7±0.9)より統計学上、有意に高かった。腫瘍と反応層における細胞数は、それぞれ678±322個と195±199個であり、両者に有意差を認めた。腫瘍と反応層におけるADC値は、それぞれ $1.53\pm 0.51\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ と $2.08\pm 0.35\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ であり、両者に有意差を認めた。腫瘍細胞とADC値の間には有意な負の相関関係を認めた( $r=-0.57$ ,  $p<0.001$ )。3例にADC map上の反応層内への腫瘍細胞浸潤を認め、すべて腫瘍実質辺縁周囲1cm以内であった。

### D. 考察

軟部肉腫の範囲をMRIにて確認する際、腫瘍周囲反応層が造影T1強調像で高信号を示す場合は腫瘍細胞の浸潤を疑う。しかし反応層が腫瘍辺縁から5cm以上と広範に及ぶ場合は反応層すべてを切除することが困難となる症例もある。今回の研究によりADC mapが腫瘍細胞の集簇している腫瘍実質の描写にすぐれ、周囲の反応層との区別が明瞭であることが明らかとなった。全割標本からは反応層内に広範に細胞が浸潤している像は認められず、反応層が広範である場合は腫瘍辺縁から5cm前後の範囲を含めることにより安全な切除縁を確保できる可能性が考えられた。ただしmyxofibrosarcomaなど浸潤傾向の強い腫瘍は、可能な限り反応層すべてを切除す

べきと考える。

#### E. 結論

ADC map は脂肪抑制 T2 強調像や造影 T1 強調像より、腫瘍の輪郭を正確に描出している可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

濱田哲矢, 平岡弘二, 他 :

緩和治療において Mohs ペーストが有用であった悪性軟部腫瘍の 1 例

整形外科, 62巻10号1097-9, 2011

##### 2. 学会発表

平岡弘二, 他 :

骨肉腫切除後に生じた巨大骨欠損に対して bone transport 法にて加療した 3 例

第 24 回日本創外固定・骨延長学会

(2011.2.11-12 北海道)

中村秀裕, 平岡弘二, 他 :

骨盤腫瘍に対して hip transposition 法に骨延長を併用した 1 例

第 24 回日本創外固定・骨延長学会

(2011.2.11-12 北海道)

後藤雅史, 平岡弘二, 他 :

殿部に発生した Malignant diffuse-type giant cell tumor の 1 例

第121回西日本整形・災害外科学会学術集会

(2011.6.11-12 福岡)

平岡弘二, 他 :

原発性悪性骨腫瘍における術後感染の治療経過

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)

庄田孝則, 平岡弘二, 他 :

肩甲骨切除術を施行した骨・軟部腫瘍の 2 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)

平岡弘二 :

転移性骨腫瘍の取り扱い

筑豊整形外科懇話会 (2011.11.10 福岡)

白石絵里子, 平岡弘二, 他 :

関節痛を初発症状としたリンパ増殖性疾患の 1 例

第122回西日本整形・災害外科学会学術集会

(2011.11.26-27 熊本)

濱田哲矢, 平岡弘二, 他 :

Myxofibrosarcoma の治療成績

第122回西日本整形・災害外科学会学術集会

(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

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名             | 論文タイトル名               | 書籍全体の編集者名         | 書籍名                       | 出版社名  | 出版地 | 出版年  | ページ        |
|------------------|-----------------------|-------------------|---------------------------|-------|-----|------|------------|
| 坂本昭夫,<br>岩本幸英    | 骨・軟部腫瘍                | 桑野博行              | がん治療レクチャー・新しい手術のモダリティ     | 総合医学社 | 東京  | 2011 | 2(4):923-9 |
| 中馬広一             | 3章 骨肉腫                | 日本小児がん学会          | 小児がん診療ガイドライン 2011年版       | 金原出版  | 東京  | 2011 | 97-137     |
| 和田卓郎, 他          | 骨軟骨腫, 内軟骨腫, 単純性骨嚢腫    | 山口徹, 北原光夫, 福井次矢   | 今日の治療指針 2011年版            | 医学書院  | 東京  | 2011 | 984        |
| 松原孝夫,<br>松峯昭彦, 他 | 骨肉腫                   | 池田宇一, 大越教夫, 横田千津子 | 薬局増刊号、病気と薬パーフェクトBOOK 2011 | 南山堂   | 東京  | 2011 | 1784-87    |
| 陳基明,<br>横山良平, 他  | Ewing 肉腫ファミリー腫瘍       | 日本小児がん学会          | 小児がん診療ガイドライン              | 金原出版  | 東京  | 2011 | 299-332    |
| 蛭田啓之,<br>松本誠一, 他 | 軟部肉腫の組織学的治療効果判定と切除縁評価 | 長谷川匡, 小田義直        | 軟部腫瘍腫瘍病理鑑別診断アトラス          | 文光堂   | 東京  | 2011 | 246-54     |

雑誌

| 発表者氏名                                    | 論文タイトル名  | 発表誌名            | 巻号       | ページ     | 出版年  |
|--|--|-----------------|----------|---------|------|
| Okada S, Iwamoto Y, et al.               | Flow cytometric sorting of neuronal and glial nuclei from central nervous system tissue  | J Cell Physiol  | 226(2)   | 552-8   | 2011 |
| Fujiwara T, Iwamoto Y, et al.            | Macrophage infiltration predicts a poor prognosis for the human Ewing sarcoma  | Am J Pathol     | 179(3)   | 1157-70 | 2011 |
| Endo M, Matsuda S, Iwamoto Y, et al.     | Prognostic Significance of p14ARF, p15INK4b, and p16INK4a Inactivation in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors   | Clin Cancer Res | 1;17(11) | 3771-82 | 2011 |
| Matono H, Iwamoto Y, et al.              | Abnormalities of the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway induce tumor progression in sporadic desmoid tumours: correlation between $\beta$ -catenin widespread nuclear expression and VEGF overexpression | Histopathology  | 59       | 368-75  | 2011 |
| Sakamoto A, Matsuda S, Iwamoto Y, et al. | Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation with an inversion of chromosome 7   | Skeletal Radiol | 40(11)   | 1487-90 | 2011 |