

範囲の検討、日本整形外科学会雑誌 83 巻 3 号
PageS574

大西五三男、別所雅彦、松本卓也、金子雅子、中村
耕三、高齢者の骨脆弱性骨折の予防 定量的CT
を用いた有限要素法による大腿骨近位部の力
学特性・強度の評価、日本整形外科学会雑誌
83 巻 3 号 PageS672

石橋英明、大西五三男、松本卓也、別所雅彦、中村
耕三、CT/有限要素法解析による腰椎椎体骨
強度に対するラロキシフェンの効果 日本整
形外科学会雑誌 83 巻 2 号 PageS180

飛田健治、大西五三男、松本卓也、大橋 暁、別所
雅彦、松山順太郎、金子雅子、中村耕三、低
出力超音波パルス治療の骨癒合リモデリング
期に対する効果 マイクロ CT を用いた仮骨
の髓腔化・皮質骨化の定量評価、日本整形外
科学会雑誌 83 巻 8 号 PageS1239

中村耕三、低侵襲・高精度骨折整復・治療支援
システムの開発、新しい医療機器研究 14 巻
Page50-52

宮坂好一、廣田浩二、酒井亮一、皆川栄一、村下
賢、大橋 暁、大西五三男、中村耕三、超音
波による関節軟骨音速の高精度計測法、超音
波医学 36 巻Suppl. PageS455 (2009.04)

大西五三男、松山順太郎、【骨折とその治癒機転】
超音波エコートラッキング法を用いた骨癒合
判定法 Clinical Calcium19 巻 5 号 Page682-690
(2009.04)

大西五三男、骨粗鬆症の薬物療法 薬効評価と臨
床研究の進歩】薬物療法総論 薬物治療の薬
効評価と意義 定量的CTを用いた有限要素
法による骨強度評価と薬剤効果判定日本臨床
(0047-1852) 67 巻 5 号 Page932-937

大西五三男、創外固定の原理と応用 基礎から新し
い臨床展開まで】創外固定の原理 (基礎) 創外
固定法の基礎、別冊整形外科 55 号 Page13-18

Matsumoto T, Ohnishi I, Bessho M, Imai K, Ohashi S,
Nakamura K, Prediction of vertebral strength un-
der loading conditions occurring in activities of
daily living using a computed tomography-based
nonlinear finite element method. Spine. 2009
15;34(14):1464-9.

Bessho M, Ohnishi I, Matsumoto T, Ohashi S, Mat-
suyama J, Tobita K, Kaneko M, Nakamura K. Pre-
diction of proximal femur strength using a CT-
based nonlinear finite element method: differences

in predicted fracture load and site with changing
load and boundary conditions. Bone. (2):226-31..

2. 学会発表

Kenji Tobita, Isao Ohnishi, Juntaro Matsuyama, Takuya
Matsumoto, Satoru Ohashi, Masahiko Bessho, Ma-
sako Kaneko, Kozo Nakamura. A new method for
measurement of bone bending stiffness non-in-
vasively by echo tracking. Transactions Vol. 37,
p074, ORS 2011 Annual Meeting, San Francisco,
CA, 2012

Satoru Ohashi, Isao Ohnishi, Kenji Tobita, Masako
Kaneko, Takuya Matsumoto, Masahiko Bess-
ho, Kozo Nakamura. Repeatability and Correla-
tion with Clinical Measures of Articular Cartilage
Thickness Measurement by B-mode Ultrasonogra-
phy with 3D Scanning. Transactions Vol. 37, p142,
ORS 2011 Annual Meeting, San Francisco, CA,
2012

Kenji Tobita, Hiroshi Okazaki, Wakyo Sato, Takuya
Matsumoto, Masahiko Bessho, Isao Ohnishi. Mea-
surement of mechanical properties with respect to
gap healing in a rabbit osteotomy model using echo
tracking. The 13th Biennial Conference Interna-
tional Society For Fracture Repair ISFR 2012

Kenji Tobita, Hiroshi Okazaki, Wakyo Sato, Takuya
Matsumoto, Masahiko Bessho, Isao Ohnishi. Mea-
surement of mechanical properties on gap healing
in a rabbit osteotomy model until the remodeling
stage. The 13th Biennial Conference International
Society For Fracture Repair ISFR 2012

Ohashi, Satoru; Ohnishi, Isao; Bessho, Masahiko; Tobita,
Kenji; Kaneko, Masako; Matsumoto, Takuya; Mat-
suyama, Juntaro; Nakamura, Kozo. Measurement
of Articular Cartilage Thickness Using a 3D Im-
age Reconstructed from B-mode Ultrasonography
Mechanical Scans -Comparison with MRI-derived
Data-, Transactions Vol. 36, p0473, ORS 2011 An-
nual Meeting, Long Beach, CA, 2011

Tobita, Kenji; Ohnishi, Isao; Matsumoto, Takuya;
Ohashi, Satoru; Bessho, Masahiko; Kaneko, Masa-
ko; Nakamura, Kozo. Effect of low-intensity pulsed
ultrasound stimulation on callus remodeling in a
gap healing model - Evaluation by bone morphom-
etry using 3-dimensional quantitative micro com-
puted tomography -, Transactions Vol. 36, p1503,

- ORS 2011 Annual Meeting, Long Beach, CA, 2011
- Bessho, Masahiko; Ohnishi, Isao; Kaneko, Masako; Matsumoto, Takuya; Ohashi, Satoru; Tobita, Kenji; Nakamura, Kozo. CT-based finite element method for predicting the strength of the proximal femur in patients with postmenopausal osteoporosis - Evaluation of inter- and intra-observer reliabilities and reproducibility -, Transactions Vol. 36, p2275, ORS 2011 Annual Meeting, Long Beach, CA, 2011
- Kaneko, Masako; Ohnishi, Isao; Bessho, Masahiko; Matsumoto, Takuya; Ohashi, Satoru; Tobita, Kenji; Nakamura, Kozo. Predicting vertebral bone strength with a quantitative computed tomography-based finite-element method - Creation of strength data according to age range in a normal population and analysis of factors affecting strength-, 12th EFORT Congress, Copenhagen, Denmark. 6/1-4, 2011
- Ohashi, Satoru; Ohnishi, Isao; Matsumoto, Takuya; Bessho, Masahiko; Matsuyama, Juntaro; Tobita, Kenji; Kaneko, Masako; Nakamura, Kozo. Measurement of Articular Cartilage Thickness Using a 3D Image Reconstructed from B-mode Ultrasonography Mechanical Scans -Comparison with MRI-derived Data-. 12th EFORT Congress, Copenhagen, Denmark. 6/1-4, 2011
- Bessho, M., Ohnishi, I., Matsumoto, T., Kaneko, M., Ohashi, S., Tobita, K., Nakamura, K. Strength index by quantitative computed tomography-based finite element method offers higher discriminatory power for hip fracture than areal bone mineral density of the femoral neck, Transactions P285, 11th EFORT Congress, 2-5 June 2010 in Madrid, Spain.
- Isao Ohnishi, Takuya Matsumoto, Masahiko Bessho, Satoru Ohashi, Kenji Tobita, Masako Kaneko, and K Nakamura. Computer assisted bone fracture reduction and bone deformity correction under external fixation. Proceedings of the 4th International Symposium and Workshop on Virtual Interactive Musculoskeletal System 2010.
- Kaneko M., Ohnishi I., Bessho M., Matsumoto T., Ohashi, S., Tobita K., Nakamura K. Prediction of proximal femur strength by a quantitative computed tomography-based finite element method -Creation of predicted strength data of the proximal femur according to age range in a normal population and analysis of risk factors for hip fracture- 11th EFFORT Congress, Madrid, Spain. 6/2-5, 2010
- Matsumoto T., Ohnishi I., Bessho M., Kaneko, M., Ohashi, S., Tobita K., Nakamura K. Analysis of lag screw bone interface mechanics using a patient-specific finite element method 11th EFORT Congress, Madrid, Spain. 6/2-5, 2010
- Satoru Ohashi, Isao Ohnishi, Takuya Matsumoto, Masahiko Bessho, Kenji Tobita, Masako Kaneko, Juntaro Matsuyama, Kozo Nakamura. Evaluation of the Accuracy of Articular Cartilage Thickness Measurement by Conventional and Real-time Spatial Compound Ultrasonography, 11th EFORT Congress, 2-5 June 2010 in Madrid, Spain.
- Tobita, K; Ohnishi, I; Matsumoto, T; Ohashi, S; Bessho, M; Kaneko M; Matsuyama, J; Nakamura, K. Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on gap healing in a rabbit osteotomy model evaluated by quantitative micro computed tomography-based 3-dimensional cross-sectional moment and cross-sectional moment of inertia, 11th EFORT Congress, Madrid, Spain. 6/2-5, 2010
- Tobita, K; Ohnishi, I; Matsumoto, T; Ohashi, S; Bessho, M; Kaneko M; Matsuyama, J; Nakamura, K. Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on callus remodeling in a gap healing model - Evaluation by bone morphometry using 3-dimensional quantitative micro computed tomography -
- Tobita, K; Ohnishi, I; Matsumoto, T; Ohashi, S; Bessho, M; Kaneko M; Matsuyama, J; Nakamura, K. Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on gap healing in a rabbit osteotomy model evaluated by micro computed tomography-based 3-dimensional cross-sectional moment and cross-sectional moment of inertia, Orthopaedic Research Society, New Orleans, USA. 3/6-9, 2010
- Masahiko Bessho; Isao Ohnishi; Takuya Matsumoto; Masako Kaneko; Satoru Ohashi; Kenji Tobita; Kozo Nakamura; Strength index by quantitative computed tomographybased finite element method offers higher discriminatory power for hip fracture than areal bone mineral density of the femoral neck, Transactions p604, 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (2010) New Orleans, USA. 3/6-9, 2010
- Ohashi, S; Ohnishi, I; Matsumoto, T; Matsuyama, J;

- Bessho, M; Tobita, K; Kaneko M; Nakamura K, Evaluation of the Accuracy of Articular Cartilage Thickness Measurement by Conventional and Real-time Spatial Compound Ultrasonography, 56th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society, Transactions, p.1364, 2010
- Matsumoto T., Ohnishi I., Bessho M., Kaneko M., Ohashi, S., Tobita K., Nakamura K. Prediction of Vertebral Strength Under Loading Conditions of Daily Life Using a CT-Based Finite Element Method Orthopaedic Research Society, New Orleans, USA. 3/6-9, 2010
- 大橋 暁、大西五三男、松本卓也、別所雅彦、金子雅子、飛田健治、松山順太郎、岡崎裕司、佐藤和強、中村耕三、CT/有限要素法解析を用いた創外固定抜去後骨欠損例の経時的骨強度予測、日本整形外科学会雑誌 84 巻 4 号 PageS539, 2010
- 金子雅子、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、大橋 暁、飛田健治、中村耕三 CT有限要素法による大腿骨近位部の骨強度評価 年齢別骨強度値の作成と大腿骨近位部骨強度値に影響する因子の解析: 日本整形外科学会雑誌 (0021-5325) 84 巻 4 号 PageS711, 2010
- 金子雅子、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、大橋 暁、飛田健治、中村耕三 CT有限要素法による大腿骨近位部の骨強度評価 年齢別骨強度値の作成と大腿骨近位部骨強度値に影響する因子の解析: Osteoporosis Japan (0919-6307) 17 巻 1 号 Page200 2010
- Isao Ohnishi, Takuya Matsumoto, Masahiko Bessho, Satoru Ohashi, Kenji Tobita, Masako Kaneko, and K Nakamura. Navigated unilateral external fixation system for deformity correction incorporating preoperative surgical simulation and intraoperative laser guidance. J Biomech vol. 43, supplement 1, S71-S72, 2010.
- Isao Ohnishi, Takuya Matsumoto, Masahiko Bessho, Satoru Ohashi, Kenji Tobita, Masako Kaneko, and K Nakamura. Computer assisted bone fracture reduction and bone deformity correction under external fixation. Proceedings of the 4th International Symposium and Workshop on Virtual Interactive Musculoskeletal System. P41-44, 2010.
- Tobita, K; Ohnishi, I; Matsumoto, T; Ohashi, S; Bessho, M; Kaneko M; Matsuyama, J; Nakamura, K. Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on gap healing in a rabbit osteotomy model evaluated by micro computed tomography-based 3-dimensional cross-sectional moment and cross-sectional moment of inertia. Transactions of the 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, p 700, 2010
- Masahiko Bessho; Isao Ohnishi; Takuya Matsumoto; Masako Kaneko; Satoru Ohashi; Kenji Tobita; Kozo Nakamura; Strength index by quantitative computed tomographybased finite element method offers higher discriminatory power for hip fracture than areal bone mineral density of the femoral neck. Transactions of the 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, p604, 2010
- Ohashi, S; Ohnishi, I; Matsumoto, T; Matsuyama, J; Bessho, M; Tobita, K; Kaneko M; Nakamura K, Evaluation of the Accuracy of Articular Cartilage Thickness Measurement by Conventional and Real-time Spatial Compound Ultrasonography. Transactions of the 56th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society, p.1364, 2010
- Tobita, K; Ohnishi, I; Matsumoto, T; Ohashi, S; Bessho, M; Kaneko M; Matsuyama, J; Nakamura, K. Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on callus remodeling in a gap healing model- Evaluation by bone morphometry using 3-dimensional quantitative micro computed tomography – Transactions of the 11th Congress of European Federation of National Associations of Orthopaedic and Traumatology. F90, 2010
- Kaneko M., Ohnishi, I., Bessho, M., Matsumoto, T., Ohashi, S., Tobita, K., Nakamura, K. Prediction of proximal femur strength by a quantitative computed tomography-based finite element method. -Creation of predicted strength data of the proximal femur according to age range in a normal population and analysis of risk factors for hip fracture- Transactions of the 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, p 596, 2010.
- CT・CAD/有限要素法解析を用いたLag screw刺入高位による大腿骨頸部の応力・ひずみの検討 松本卓也、大西五三男、別所雅彦、大橋 暁、金子雅子、飛田健治、中村耕三 第18回日本コンピュータ外科学会, 2009
- CT/有限要素法による非線形解析を用いた大腿骨近位

- 部の強度評価—荷重・拘束条件の相違による
予測骨強度・部位の相違について— 別所雅
彦、大西五三男、松本卓也、金子雅子、大橋 暁、
飛田健治、中村耕三 第 18 回日本コンピュー
タ外科学会、2009
- CT/ 有限要素法解析を用いた創外固定抜去後骨欠損
例の経時的骨強度予測 大橋 暁、大西五三
男、松本卓也、別所雅彦、金子雅子、飛田健治、
松山順太郎、岡崎裕司、佐藤和強、中村耕三
第 18 回日本コンピュータ外科学会、2009
- μ CT 解析ソフトを用いた 3 次元慣性モーメントに
よる仮骨強度評価 飛田健治、大西五三男、
松本卓也、大橋暁、別所雅彦、金子雅子、松
山順太郎、中村耕三 第 18 回日本コンピュー
タ外科学会、2009
- レーザーを用いた創外固定器の設置支援に関する検討
林 成煥、道家健仁、小野木真哉、中島義和、
光石衛、佐久間一郎、別所雅彦、大西五三男、
中村 耕三 第 18 回日本コンピュータ外科学
会、2009
- 皮的穿刺のためのレーザーによる位置・姿勢呈示 林
成煥、道家健仁、小野木真哉、中島義和、光
石 衛、佐久間一郎、別所雅彦、大西五三男、
中村耕三 第 18 回日本コンピュータ外科学
会、2009
- Universal-Bar-Link 創外固定器の位置姿勢誘導シス
テムの開発 石原良太、鄭 常賢、小林英津
子、大西五三男、伊藤悠平、清徳省雄、清徳
則、落合正志、伊藤孝則、長谷川孝則、別所
雅彦、松本卓也、飛田健治、大橋 暁、中村
耕三、金子雅子、佐久間一郎 第 18 回日本コ
ンピュータ外科学会、2009
- A new method for evaluation of fracture healing by echo
tracking. Matsuyama, J; Ohnishi, I; Sakai, R; Miya-
saka, K; Harada, A; Bessho, M; Ohashi, S; Matsu-
moto, T; Nakamura, K. The 53rd Annual Meeting
of the Orthopaedic Research Society, Poster ses-
sion 2007. San Diego
- 超音波エコートラッキングを用いた骨癒合判定法
松山順太郎・大西五三男・大橋 暁・別所雅彦・
松本卓也・中村耕三. 第 79 回日本整形外科学
会学術集会 シンポジウム 2006 横浜
- A new method for evaluation of fracture healing by echo
tracking. Matsuyama J, Ohnishi I, Ohashi S, Bess-
ho M, Matsumoto T, Nakamura K 第 32 回日本
骨折治療学会 シンポジウム 2006 仙台
- A New Method for Evaluation of Fracture Healing by
Echo Tracking. Matsuyama J, Ohnishi I, Ohashi
S, Bessho M, Matsumoto T, Nakamura K. 8th EF-
FORT CONGRESS, FLORENCE, ITALY 2007
- R. Sakai, K. Miyasaka, H. Suzuki, T. Ohtsuka, A. Ha-
rada, Y. Yoshikawa, J. Matsuyama, I. Ohnishi, K.
Nakamura, A Minute Bone Bending Angle Measur-
ing Method using Echo-Tracking for Assessment
Bone Strength, Transactions of the IEEE Interna-
tional Ultrasonics Symposium, New York, 2007
- CT 有限要素法による大腿骨近位部の骨強度評価—
骨強度基準値作成に関する予備的研究
金子雅子・大西五三男・別所雅彦・松本卓也・
中村耕三 第 10 回 日本骨粗鬆症学会 2008
大阪
- 3 次元CT 画像を基にした管骨変形評価法 飛田健
治・大西五三男・別所雅彦・松本卓也・大橋 暁・
中村耕三 第 21 回日本創外固定・骨延長学会
2008 横浜
- Echo tracking 法を用いた骨強度判定の改良 飛田健
治・大西五三男・別所雅彦・松本卓也・大橋 暁・
中村耕三 第 21 回日本創外固定・骨延長学会
2008 横浜
- 超音波エコートラッキング法を用いた骨癒合判定
松山順太郎・大西五三男・大橋 暁・別所雅彦・
松本卓也・中村耕三 第 23 回日本整形外科学
会基礎学術集会 2008 京都
- Bessho, M.; Ohnishi, I.; Matsumoto, T.; Ohashi, S.; To-
bita, K.; Matsuyama, J.; Nakamura, K.; Prediction
of strength and fracture location of the proximal fe-
mur by a CT-based nonlinear finite element method
- Effect of load direction on hip fracture load and
fracture site -. 9th EFORT congress, Transactions
P91, Nice, France (29 May - 1 June, 2008)
- CT 画像を用いた有限要素法非線形解析による大腿
骨近位部の骨強度評価 荷重・拘束条件の相
違による予測骨強度の相違について 別所雅
彦、大西五三男、松本卓也、大橋 暁、飛田健治、
松山順太郎、中村耕三 日本整形外科学会雑
誌 (0021-5325) 82 巻 3 号 Page S518 (2008.03)
第 81 回日本整形外科学会学術総会 札幌
- CT/ 有限要素法による骨強度評価について—大腿
骨近位部の薬剤効果判定への応用に関する予
備的研究 別所雅彦、大西五三男、松本卓也、
金子雅子、大橋 暁、飛田健治、中村耕三
第 10 回骨粗鬆症学会 2008 大阪

CT/有限要素法による脊椎椎体の強度解析-日常生活における骨強度評価への応用 松本卓也、大西五三男、別所雅彦、大橋 暁、飛田健治、金子雅子、中村耕三 第10回骨粗鬆症学会 2008 大阪

CT/有限要素法を用いた新鮮死体大腿骨標本の予測骨折部位の検証 別所雅彦、大西五三男、松本卓也、大橋 暁、飛田健治、金子雅子、中村耕三 第17回コンピュータ外科学会 2008 東京

大腿骨変形に対する変形矯正コンピュータシミュレーション 松本卓也、大西五三男、別所雅彦、大橋 暁、飛田健治、金子雅子、中村耕三 第17回コンピュータ外科学会 2008 東京

Satoru Ohashi, Isao Ohnishi, Juntaro Matsuyama, Masahiko Bessho, Takuya Matsumoto, Kozo Nakamura: An asymmetrical thread profile external fixation pin has higher pullout strength than a symmetrical thread pin, 54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, San Francisco, California, 2008.3.2-5

Satoru Ohashi, Isao Ohnishi, Juntaro Matsuyama, Masahiko Bessho, Takuya Matsumoto, Kozo Nakamura: Stress analysis of the external fixator pin clusters with different pin thread profiles using a patient specific CT-CAD/FEM, 9th EFORT Congress, Nice, France, 2008.5.29-6.1

Universal-Bar-Link 創外固定器を用いた変形矯正における固定器設置位置・角度の誤差許容範囲の検討 大橋 暁、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、飛田健治、池邊賢治、佐久間一郎、中村耕三 第21回日本創外固定・骨延長学会 2008 横浜

CT・CAD/有限要素法解析を用いた創外固定ピン応力の検討—非対称ピンプロファイルはピンと骨の界面における応力集中を軽減する 大橋 暁、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、飛田健治、松山順太郎、中村耕三 第81回日本整形外科学会学術総会 2008 札幌

超音波を用いたヒト関節軟骨音速測定値に軟骨変性度が与える影響についての検討 大橋 暁、大西五三男、松本卓也、別所雅彦、飛田健治、中村耕三 第23回日本整形外科学会基礎学術集会 2008 京都

超音波による骨癒合強度定量評価の新しい計測システムの開発 宮坂好一、酒井亮一、鈴木浩之、

大塚利樹、原田 烈光、吉川義博、松山順太郎、大西五三男、中村耕三 第81回日本超音波医学会 2008 神戸

R. Sakai, K. Miyasaka, E. Minagawa, T. Ohtsuka, A. Harada, Y. Yoshikawa, J. Matsuyama, K. Tobita, K. Nakamura, I. Ohnishi A Minute Bone Bending Angle Measurement Method using Echo-Tracking for Assessment of Bone Strength in Vivo, Transactions of the IEEE International Ultrasonics Symposium, Beijing, 2008

PUBLICATIONS:

1. Tobita K, Matsumoto T, Ohashi S, Bessho M, Kaneko M, Ohnishi I. Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on gap healing in a rabbit osteotomy model evaluated by quantitative micro-computed tomography-based cross-sectional moment of inertia. J Orthop Sci. 2012 Jul;17(4):470-6.
2. Ohashi S, Ohnishi I, Matsumoto T, Bessho M, Matsuyama J, Tobita K, Kaneko M, Nakamura K. Measurement of Articular Cartilage Thickness Using a Three-Dimensional Image Reconstructed from B-Mode Ultrasonography Mechanical Scans Feasibility Study by Comparison with MRI-Derived Data. Ultrasound Med Biol. 2012 Mar;38(3):402-11. Epub 2012 Jan 20.
3. Ohashi S, Ohnishi I, Matsumoto T, Bessho M, Matsuyama J, Tobita K, Kaneko M, Nakamura K. Evaluation of the accuracy of articular cartilage thickness measurement by B-mode ultrasonography with conventional imaging and real-time spatial compound ultrasonography imaging. Ultrasound Med Biol. 2012 Feb;38(2):324-34.
4. Tobita K, Ohnishi I, Matsuyama J, Sakai R, Ohashi S, Ogawa K, Minagawa E, Miyasaka K, Nakamura K. Measurement of mechanical properties with respect to gap healing in a rabbit osteotomy model using echo tracking. Ultrasound Med Biol. 2012 Feb;38(2):287-95. Epub 2011 Dec 16.
5. Ohashi S, Ohnishi I, Matsumoto T, Bessho M, Matsuyama J, Tobita K, Kaneko M, Nakamura K. Comparison of ultrasound speed in articular cartilage measured by different time-of-flight methods. Journal of Medical Ultrasonics. 2011;38(4):225-34
6. Tobita K, Ohnishi I, Matsumoto T, Ohashi S, Bess-

ho M, Kaneko M, Nakamura K. Measurement of mechanical properties on gap healing in a rabbit osteotomy model until the remodeling stage. *Clinical biomechanics* 2011, 29: [Epub ahead of print]

7. Tobita K, Ohnishi I, Matsumoto T, Ohashi S, Bessho M, Kaneko M, Matsuyama J, Nakamura K. Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on callus remodelling in a gap-healing model: EVALUATION BY BONE MORPHOMETRY USING THREE-DIMENSIONAL QUANTITATIVE MICRO-CT. *The Journal of bone and joint surgery*. British volume 2011;93-4:525-30.
8. Isao Ohnishi, Takuya Matsumoto, Masahiko Bessho, Satoru Ohashi, Kenji Tobita, Masako Kaneko, and K Nakamura. Navigated unilateral external fixation system for deformity correction incorporating preoperative surgical simulation and intraoperative laser guidance. *J Biomech suppl*. 2010

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

「ULTRASONIC DIAGNOSTIC APPARATUS」

出願国：米国

発明者：原田烈光：酒井亮一：中村耕三：大西五三男

出願人：アロカ（株）：国立大学法人東京大学

出願番号：11/390,788

出願日：2006年3月28日

「ULTRASONIC DIAGNOSTIC APPARATUS」

出願国：EP（英、仏、独、伊、スイス）

発明者：原田烈光：酒井亮一：中村耕三：大西五三男

出願人：アロカ（株）：国立大学法人東京大学

出願番号：'06006394.8

出願日：2006年3月28日

「超音波骨癒合診断装置」

発明者：酒井亮一、岡田 孝

出願人：アロカ（株）

出願番号：特願 2008-185468 号

出願日：2008年7月17日

「骨検査システムおよび下腿支持装置」

発明者：中村耕三、大西五三男、松山順太郎、飛田

健治、酒井亮一、小川宏治、宮坂好一、皆川栄一

出願人：アロカ（株）：国立大学法人東京大学

出願番号：特願 2008-188639 号

出願日：2008年7月22日

「超音波診断装置」

発明者：大西五三男、中村耕三、松山順太郎、飛田

健治、酒井亮一

出願人：アロカ（株）：国立大学法人東京大学

出願番号：特願 2008-294434 号

出願日：2008年11月18日

多発リンパ節転移を来した上腕の悪性末梢神経鞘腫瘍

研究分担者 倉持 朗 埼玉医科大学皮膚科教授

研究要旨

MPNSTの発生頻度は全軟部肉腫症例の5-10%程度とされ、局所再発を生じやすく、肺・肝・骨などへの血行性転移を来す事が多いが、リンパ節への転移は他の肉腫と同様きわめてまれな腫瘍である。今回我々は、59歳女性NF1患者に生じた、多発リンパ節転移を伴うMPNST症例を経験したので報告する。本症例は瀰漫性神経線維腫内の結節状蔓状神経線維腫から発生したMPNSTと考えられたが、リンパ節転移がきわめてまれとされる腫瘍でありながら、初回治療時に多発リンパ節転移を来していた点と、病理組織所見において典型的なMPNST例に比べ類上皮細胞の増殖が広範囲に見られた点が特筆すべき点と考えたため報告する。

緒方 大
新井栄一

埼玉医科大学皮膚科助教
埼玉医科大学総合医療センター
病理診断部教授

既往歴：特記事項なし

現病歴：幼少期より右肘の腫瘍が存在し、カフェ・オ・レ斑が多発していたがNF1の診断は受けていなかった。小学生の頃から肘の腫瘍が徐々に隆起してきたことを自覚していたが、医療機関を受診しておらず、初診3ヶ月前に転倒したことを契機に、近医整形外科を受診し、悪性腫瘍を疑われ2012年7月に、当科を紹介され受診した。

初診時現症：初診時、右上腕に20x10cmの弾性軟な皮下腫瘍があり、中央に12x12cmの潰瘍・出血を伴う腫瘍を認めた。さらにその近傍には5cmの皮下腫瘍が存在していた。

腋窩には弾性硬な8cmの皮下腫瘍を触知した（図

A. 研究目的

悪性末梢神経鞘腫瘍（malignant peripheral nerve sheath tumor: MPNST）は末梢神経に由来し、Schwann cell、perineurial cellやfibroblastなど、種々の末梢神経鞘構成細胞に由来するコンポーネントを有する腫瘍と定義されている¹。神経線維腫症1型（Neurofibromatosis type 1; NF1）に合併して発生することが多く、NF1患者からMPNSTが発生する頻度は約5%で、逆にMPNSTの25-50%にNF1の合併があるとされている²。MPNSTの発生頻度は全軟部肉腫症例の5-10%程度とされ³、局所再発を生じやすく、肺・肝・骨などへの血行性転移を来す事が多いが、リンパ節への転移は他の肉腫と同様きわめてまれな腫瘍である。今回我々は初回治療時に多発リンパ節転移がみられたMPNST症例を経験したので報告する。

症例提示

症例：59歳、女性。NF1。

主訴：右上腕腫瘍

家族歴：父・姉にNF1



図1 初診時臨床所見：カリフラワー状を呈する12 x 12cmの潰瘍・出血を伴う腫瘍

1)。

血液検査所見：WBC: 48.76x1000/ μ PLT: 502x1000/ μ
Hb: 9.6 SCC: 0.5ng/ml CRP: 11.2mg/dl

MRI 検査：肘頭背側部を中心に、頭尾方向に約20cmに及んで、上肢を全周性に取り巻く、皮下に首座を置く腫瘍が認められた。表面はカリフラワー状で、腫瘍内部は不均一な信号を示す。腋窩に4cmの腫大したリンパ節が認められた(図2)。

胸部～骨盤造影CT：小胸筋内側まで腫大したリンパ節を確認することができ、リンパ節転移と判断できる所見であった(図3)。

PET-CT：右上腕に不均一なFDG集積(SUVmax 13.2)、右腋窩領域に中心壊死を伴った腫瘤にFDG集積(SUVmax 14.2)が認められた。その他遠隔転移を示唆する所見なし。

鑑別診断：角化が目立ち、汚臭を伴うカリフラワー状の腫瘍であることから、鑑別診断として瀰漫性神経線維腫内の結節状蔓状神経線維腫から発生したMPNST以外に、上皮系腫瘍である有棘細胞がんを考え、皮膚生検を施行した。生検組織のH.E染色

では紡錘形細胞が腫瘍胞巣を構成していることは確認できたもののMPNST、未分化有棘細胞がんの鑑別は困難であった。

治療方針：術前の画像検索により遠隔転移を認めなかったことから、腫瘍切除と所属リンパ節郭清術による治療を行う方針とした。また術前の処置としてモーズペーストを使用した腫瘍組織表面の固定により、出血と感染に伴う汚臭のコントロールを行った。

術中所見：はじめに腋窩リンパ節郭清術を行った。皮弁を展開すると、腫大したリンパ節は腋窩静脈に接していたものの、容易に剥離が可能であり、画像上確認された小胸筋内側の腫大したリンパ節を含めたⅢ群までの郭清を行った。その後瀰漫性神経線維腫と考えられる腫瘍の基部より水平方向に3cmの距離をとり、下床は上腕筋を含めて切除し、橈骨神経は温存した。皮膚欠損部には左素頸部からの全層植皮術を行った(図4,5)。摘出した腫瘍標本の重量は1502gであった。

病理組織学的所見：組織固定後のマクロ所見では、

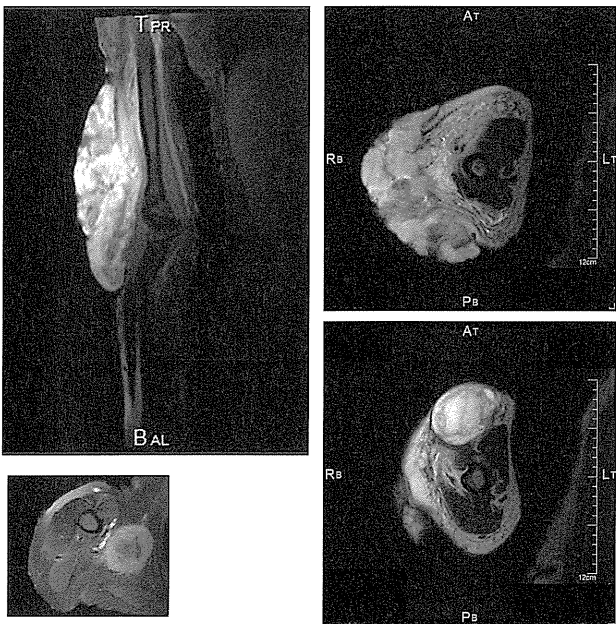


図2 MRI画像：上肢を2/3周性に取り巻く腫瘍と腫大した腋窩リンパ節



図3 CT画像：小胸筋内側まで腫大したリンパ節を認める。

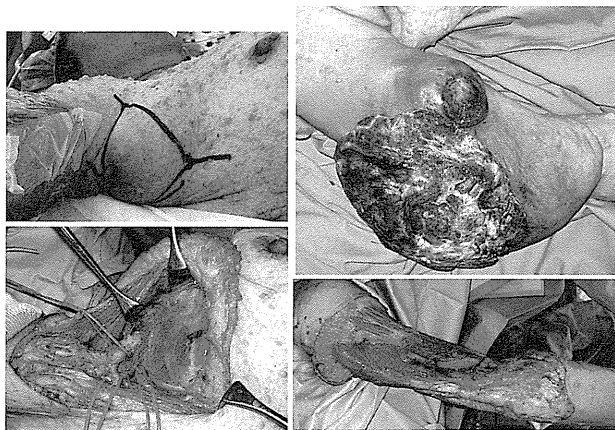


図4 術中所見(腋窩リンパ節郭清と腫瘍切除)

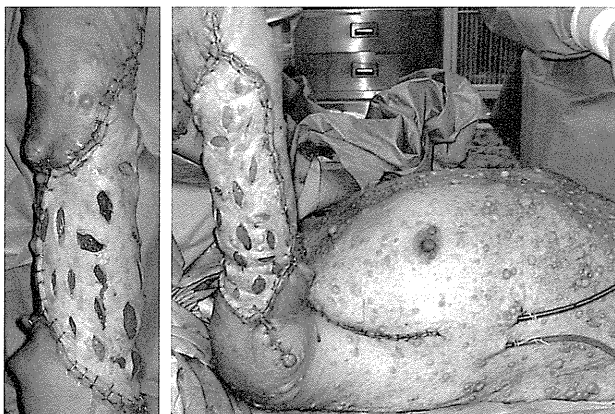


図5 手術終了時

カリフラワー状の小児頭大腫瘍（17 x 15cm）と手拳大の腫瘍（6 x 5cm）からなる腫瘍が存在し、断面でも既に広い範囲で出血壊死を伴っていることがわかる（図6）。

組織学的に、腫瘍部位は高度の異型性を伴う紡錘形細胞の錯綜した配列から成り、多数の細胞分裂像が認められた。部分的に、変性と壊死が観察された。周囲には比較的均一な紡錘形細胞の増殖が、多数の血管と共に認められた（図7）。

図8には大部分が出血壊死を来たした部位を示すが（図8）、その辺縁では図7に示した部位の組織に比し、より大型で上皮様細胞の形態を呈する、高度な異型を伴う腫瘍胞巣が認められた。またリンパ管侵襲と考えられる、薄い内皮細胞で形成された管腔内への腫瘍細胞浸潤が散見された。

免疫組織化学染色：神経線維腫の領域と紡錘形細胞領域の一部に S-100 蛋白が陽性で、CD31, CD34,

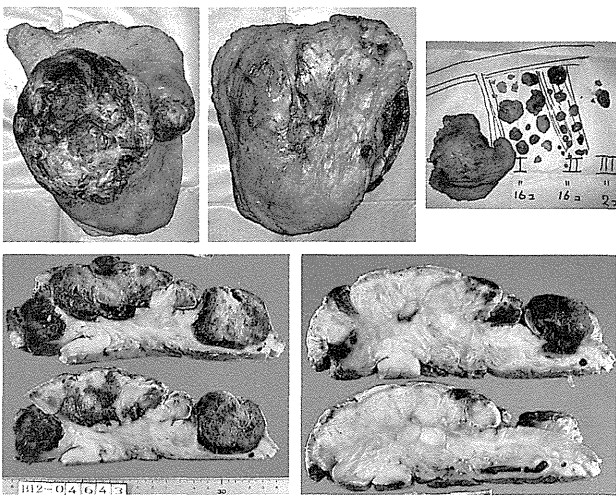


図6 摘出標本と固定後のマクロ所見

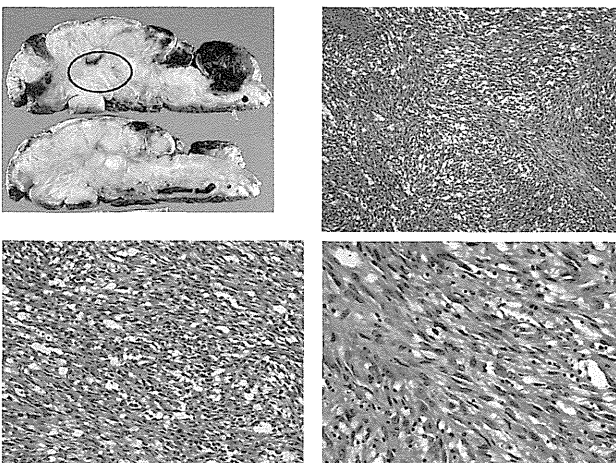


図7 紡錘形細胞が錯綜配列を示し、細胞は高度の異型を伴う

desmin は陰性であった。H.E 染色でリンパ管侵襲を考えた部位では、D2-40 陽性を示す管腔では、腫瘍細胞の浸潤が認められた（図9）。

以上の所見から、瀰漫性神経線維腫内の結節状神経線維腫に由来し、多発リンパ節転移を伴った MPNST と診断した。また悪性所見のみられる部分への腫瘍の切り込みはなく、切除縁は marginal margin と判断した。摘出したリンパ節は 35 個中 16 個（Level I:12/16, Level II:3/17, Level III:1/2）に転移陽性であった。

最終診断は American Joint Committee staging protocol (AJCC/UICC 5th edition) に基づいて T2bN1M0 (G3,4), stage IV と診断した。

経過

術後植皮の生着を待って、原発巣から腋窩部にかけての術後放射線療法を 50Gy/25Fr 行った。術後4ヶ月経過した時点で、歩行時の疼痛が出現したため MRI 画像で確認したところ左腸骨転移を認めたため、姑息的照射として 30Gy/10Fr の照射を行った。さらにその後、広範に再燃を来たしたため、初回手術の6ヶ月半後、肩甲帯離断術を施行した。

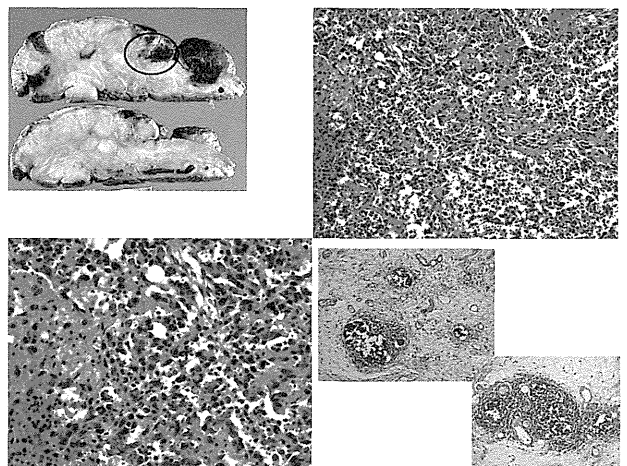


図8 上皮様細胞の形態をとる高度な異型を伴う腫瘍胞巣

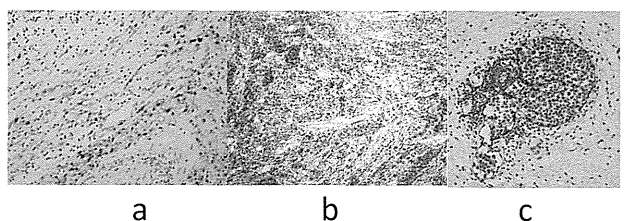


図9 免疫組織化学所見 (a,S-100- 紡錘形細胞領域の一部に陽性 b,S-100- 神経線維腫領域はびまん性に陽性 c, D2-40- リンパ管内皮細胞内に腫瘍塊を認める。)

B. 考察

本症例は瀰漫性神経線維腫内の結節状蔓状神経線維腫から発生した MPNST と考えられたが、特筆すべき点として以下の2点が挙げられる。一つはリンパ節転移がきわめてまれとされる腫瘍でありながら、初回治療時に、遠隔転移は確認されなかったが、多発リンパ節転移を来していた点である。もう一つは病理組織所見において典型的な MPNST 例に比べ、類上皮細胞の増殖が、広範囲に見られた点である。以下にその2点についての考察を述べる。

これまでに報告されている MPNST459 例中、リンパ節転移を来した症例は 10 例のみであり (2.1%)、それらはいずれも初回治療後の再発例か、もしくは遠隔転移と同時にリンパ節転移を来した症例であった⁴ (表1)。このように MPNST は一般に血行性転移を来す腫瘍とみなされている。しかしながら、本症例では、H.E 染色でリンパ管と考えられる薄い内皮細胞で形成された管腔内への、腫瘍細胞の浸潤が散見され、さらにはリンパ管侵襲を考えた部位の免疫組織化学染色で、D2-40 陽性部分に腫瘍細胞の浸潤が確認された。このことから今回の症例はリンパ管に強い親和性を有する腫瘍であったと考えられる。

次に病理組織学的所見についてであるが、図6に示すように、摘出した検体の腫瘍基部には diffuse neurofibroma が存在し、大小2つの MPNST と考え

られる結節が、連続性をもたずに出現していた。また異型性の強い紡錘形細胞に加えて、類上皮細胞の増殖が広範囲に見られ、さらには atypical/cellular neurofibroma の領域も見られた。最終的にどのような遺伝子変異が起こった結果であるかは不明だが、多段階的に悪性化が進行した結果を、病理組織所見として見ているものと考えた。MPNST は NF1 遺伝子の異常により腫瘍化が始まり、p53 および pRB などの変異によって段階的に悪性化を来すと推測されているが⁵、今後その分野のさらなる進歩によりその機序の解明が待たれる。

C. 結論

上皮系悪性腫瘍を思わせる臨床所見を呈した MPNST の1例を経験した。初回治療時既にリンパ行性転移があり、組織学的にもリンパ管への強い親和性を示した。

本症例は腫瘍の進行度から考えて、非常に予後不良であることが予測されるため、疼痛コントロールを主体とした緩和治療も考慮しながら、経過を追う予定である。

D. 研究発表

第4回日本レックリングハウゼン病学会; 2012年11月3日; 東京

表1 過去の MPNST 報告例⁴⁾より改変

報告者(年)	N (NF I /nonNF I)	発生部位				転移臓器			
		四肢	体幹	頭頸部	肺/胸膜	骨	消化管	リンパ節	
Guccion(1979)	46 (0/46)	25	17	4	/	8	3	3	
Sordillo(1981)	165 (66/99)	/	/	/	78	10	12	2	
Ducatman(1986)	120 (62/58)	42	55	23	/	/	/	/	
Hruban(1990)	43 (23/20)	/	/	/	28	9	2	2	
Wanebo(1992)	28 (記載なし)	/	/	/	/	/	/	/	
Doorn(1995)	22 (11/11)	9	6	7	/	/	/	/	
Ubayama(1995)	40 (10/30)	24	16	/	16	/	/	/	
Vauthey(1995)	33 (15/18)	/	/	/	/	/	/	/	
Wong(1998)	134 (32/102)	36	71	36	29	/	/	/	
Cashen(2004)	80 (18/62)	39	36	/	/	/	/	/	
Anghileri(2006)	205 (46/159)	92	104	9	62	12	4	3	
Total	916 (283/559)	267	305	79	213	39	21	10	

E. 知的財産権の出願・登録

特になし

引用文献

- 1) Scheithauer BW, Woodruff JM, Erlandson RA: Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, fascicle 24. Tumors of the peripheral nervous system. Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 1999
- 2) Anghileri M, Miceli R, Fiore M et al, Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. CANCER. Vol107; No.5; 1065-1074; 2006
- 3) Enzinger FM, Weiss SW, Malignant tumors of peripheral nerves. In: Enzinger FM, Weiss SW, editors. Soft Tissue Tumors. Vol. 31. St. Louis: CV Mosby Company; 2001: 1209-1263.
- 4) 雑賀厚臣、三川信之、リンパ節転移を来した悪性末梢神経鞘腫の1例. 日形会誌、31 : 476-481, 2011
- 5) Gottfried ON, Viskochil DH, Fluts DW et al, Molecular, genetic, and cellular pathogenesis of neurofibromas and surgical implications. Neurosurgery 58: 1-16, 2006

NF1 に生じた乳癌の遺伝子変化

研究分担者 倉持 朗 埼玉医科大学医学部皮膚科教授

研究要旨

NF1 に合併する悪性腫瘍の一つに乳癌がある。米国では NF1 の遺伝子変化が乳癌の 27% 程度に認められると報告され、NF1 遺伝子異常と乳癌発症との関連が多く報告されている。特に、intrinsic subtype 別には HER2, Basal Like に NF1 の変異が高率に認められている。また、細胞増殖に関連するシグナル伝達系において重要な働きを担う RAS と NF1 の関連が認められ、血管新生に重要な VEGFR の発現と NF1 遺伝子の変異の関連性を検討する 3 つの細胞株を樹立し、いずれも VEGF, VEGFR の発現を RT-PCR 法で確認した。また VEGF を添加すると AKT, MAPK などのリン酸化が認められた。

佐伯俊昭 埼玉医科大学国際医療センター・乳腺外科・教授
高橋孝郎 丸山記念総合病院・外科・部長

A. 研究目的

NF1 遺伝子変化を有すると考えられる NF1 乳がん患者の組織から初培養細胞株を樹立する。その株の VEGF 関連のシグナル伝達と細胞増殖刺激を検討した。

B. 研究方法

(1) 患者のリンパ管を採取し、0.05% collagenase II solution にて洗浄し、鋏にて細かく破碎し、初代培養を開始した。

(2)

(培養液)

- ・ EBM(Endothelial Cell Basal Medium)-2(Clonetics)
- ・ EGM-2 MV SingleQuotos(Clonetics)
- ・ 0.05% Collagenase II (Worthington)
- ・ 0.25% Trypsin-EDTA solution(SIGMA)

を含む 10% FBS で 5% CO₂ 環境下で 37℃ で培養した。

(RT-PCR) 細胞から DNA を抽出し VEGFs, VEGF-Rs の発現を検討した。(図 1)

(細胞増殖) VEGF-C156S を培養液に添加して MTT

assay を行った。

(倫理面への配慮)

(1) 個人情報の管理（病院内の患者情報の取扱いに準拠した）

(2) 研究に際して患者から文書による同意を得た。IRB の承認済。

C. 研究結果

1. hLEC 細胞株を樹立した。この細胞はヒト LEC 特異的マーカーを有していた。

2. RT-PCR にて VEGFs とその受容体の発現を確認

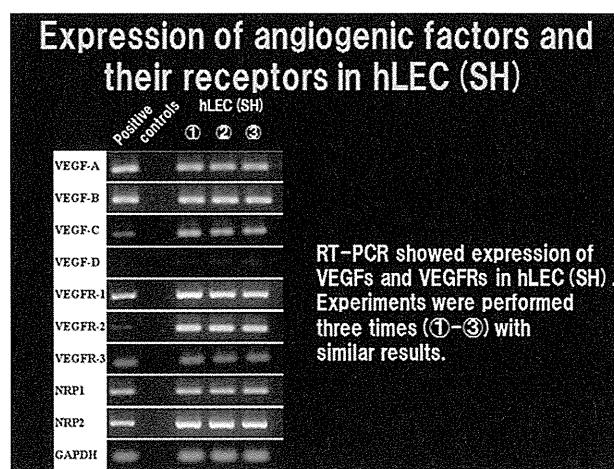


図 1 樹立細胞株 3 株における VEGF, VEGFR の発現

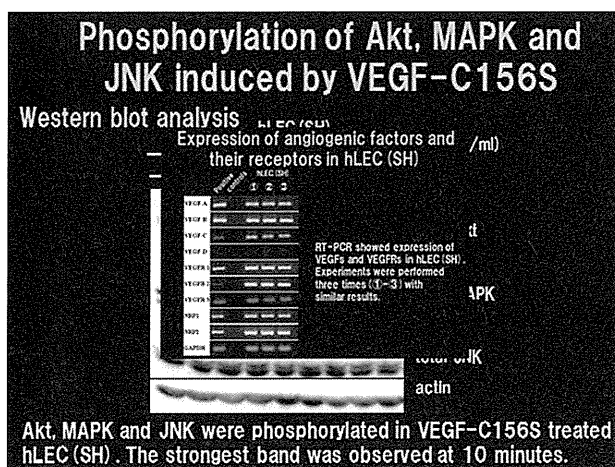


図2 VEGF-C156Sで処理するとAkt, MAPK and JNKのリン酸化が認められた。また、VEGF-C156SにてhLEC (SH)の細胞増殖が刺激された。

した。

3. VEGF-C156Sで処理するとAkt, MAPK and JNKのリン酸化が認められた。また、VEGF-C156SにてhLEC (SH)の細胞増殖が刺激された。(図2)

D. 考察

米国ではNF1の遺伝子変化が乳癌の27%程度に認められると報告され、NF1遺伝子異常と乳癌発症との関連が報告されている。特に、intrinsic subtype別にはHER2, Basal LikeにNF1の変異が高率に認められている。これらのsubtypeではRasの活性化

と細胞増殖との関連が強く示唆されており、VEGF/VEGFRの発現も高い。NF1とRasがHER2, TNBCの発症に重要な働きを担っている可能性がある。

E. 結論

NF1乳がん患者のリンパ管細胞にはVEGF関連シグナルがVEGFにより活性化され、NF1遺伝子-Ras経路の活性化と連動して、NF1患者特有の乳がん生物学的特徴を示している可能性があり、これらの細胞株のNF1, Ras経路の解析が重要と考えた。NF1遺伝子変異とHER2, TNBCの発症の関連性を検討する必要がある。

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

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 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

骨病変を伴う神経線維腫症 I 型（NF-1）患者の骨質調査

研究分担者	舟崎裕記	東京慈恵会医科大学整形外科准教授
協力者	斎藤 充	東京慈恵会医科大学整形外科准教授
	曾雌 茂	東京慈恵会医科大学整形外科准教授

研究要旨

近年、NF-1 患者における骨密度低下を中心とした骨代謝異常が指摘されている。今回、骨病変を伴う NF-1 患者の男 2 例、女 7 例の計 9 例を対象とし、骨密度、ならびに、近年注目されている骨質を調査した。その結果、骨質劣化マーカーの指標である血中ペントシジン量は、1 例のみが正常範囲を越えていた。また、DEXA 法による腰椎の骨密度は、6 例中 1 例が骨減少症であったが他は正常であった。以上の結果から、今回の検討では、骨病変を伴う NF-1 患者の明らかな骨代謝異常は観察されなかった。

A. 研究目的

著者らは、神経線維腫症 I 型（NF-I）に伴う脊柱変形の発生には、骨周辺の神経線維腫の存在が大きく関与していることを報告してきた。一方、近年では、本症患者における骨密度低下などの骨代謝異常が指摘され、これによって骨の脆弱性が生じ、変形を惹起する要因となっている可能性が推測されている。骨の強度には骨密度のみが関与するといわれてきたが、近年では、骨質がその 30% を担うことが明らかとなっている。著者らは、骨コラーゲンの架橋形成が骨質を規定する最も重要な因子となっており、骨強度を上昇させる未熟、成熟架橋（善玉架橋）とそれを低下させる老化架橋（悪玉架橋）が存在することを明らかにし、老化架橋の代謝産物である血中ペントシジン量が骨質劣化の指標となることを見いだしている。そこで、今回、骨病変を伴う NF-I 患者の骨質を調査することを目的とした。

B. 研究対象、方法

対象は、骨病変を伴う NF-I 患者の男 2 例、女 7 例の計 9 例で、調査時年齢は、23～56 歳、平均 34 歳であった。骨病変は dystrophic type の脊柱変形が 7 例、下腿骨変形が 1 例、肩関節変形が 1 例であった。脊柱変形 7 例のうち 6 例が脊椎固定術、1 例の

肩関節変形は人工肩関節置換術を受けていた。患者の同意を得て、採血を行い、骨コラーゲンの老化架橋の代謝産物である血中ペントシジンを測定した。また、6 例に対しては DEXA 法による骨密度（BMD）を測定した。なお、本研究はヘルシンキ宣言に則り、十分な倫理的配慮のもと施行した。

C. 結果

血中のペントシジン量は、0.0230～0.0477、平均 0.0320 であり、正常範囲（0.0092～0.0431）の上限を越えていたものは 1 例であった。DEXA 法による BMD は、0.956～1.212、平均 1.133、T スコアでは、-1.4～0.6、平均 -0.4 であり、1 例のみが骨減少症であった。また、ペントシジン量と BMD の相関は観察されなかった。

D. 考察

NF-1 症例における BMD の低下に関しては、2001 年 Ille's が、脊柱変形を伴った 12 例において 8 例に骨粗鬆症がみられたが、Cobb 角との相関はなかったと報告した。その後、本症において BMD が低下していたとする同様な報告が散見される。しかし、対象数が少ないものが多く、また、コントロール群と比べて BMD は低い、T score が -2.5 以下

の骨粗鬆症であったものは少ない。さらに、骨代謝関連マーカーに関しては、オステオカルシン (OC) の低下や副甲状腺ホルモン (PTH) の軽度の上昇がみられたとの報告があるが、骨病変との明らかな相関を示したものはない。以上のように、過去の報告においても NF-1 患者における BMD を中心とした骨代謝異常に関しては、未だ不明な点も多く、今後も検討を要すると思われる。近年、骨強度に関して骨質が注目されているが、NF-1 患者における骨質を調査した報告は皆無である。著者らは、血中ペントシジン量は骨内におけるそれと相関することを報告しているが、今回、血中のペントシジンを用いて、骨病変を伴った本症患者の骨質調査を行った結果、1 例に軽度の上昇を認めたが、他は正常であった。また、6 例には同時に BMD を測定したが、1 例のみが骨減少症であったが、他は正常であったことから、骨病変を伴う本症患者の明らかな骨代謝異常は認めなかった。しかし、臨床的には、今回の調査で骨質、骨密度ともに正常であった症例における手術時所見で骨の脆弱性を認めることが多かった。今回

の研究では、これらの脆弱性は全身の骨代謝異常から生じている可能性は低いものと推測したが、今後も症例数を増やして検討していく必要があると考える。

E. 結語

今回の検討では、骨病変を伴った NF-1 患者における明らかな骨質異常は観察されなかった。また、従来の報告と異なり、骨密度低下も明らかではなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

NF1 遺伝子産物の細胞内シグナル解析と腫瘍形成機序の研究

研究分担者 佐谷秀行 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所教授

研究要旨

神経線維腫症 1 型 (NF1) の主症状である神経線維腫の形成は、皮膚の形状変化による美容上の問題、発生部位による機能上の問題のみならず、悪性の母地となり得ることから、その治療法及び予防法の開発は重要である。NF1 は *NF1* 遺伝子の変異で生じる疾患であり、*Ras* シグナルの活性化を引き起こす。つまり、多発性神経線維腫を含め種々の NF1 において生じる症候は、*Ras* シグナルの活性化に基づくと考えられる。そこで本年度は、*Ras* シグナルの活性化を生体で観察できるシステムを構築することを目的として、色素細胞に活性型 *Ras* を導入した遺伝子改変メダカの作製を行った。

A. 研究目的

神経線維腫症 1 型 (NF1) は、多発性神経線維腫を始め多彩な病態を示す遺伝性疾患で、原因遺伝子 *NF1* の産物ニューロフィブロミンは、*Ras*-GAP 相同領域を有し、細胞内シグナル伝達の重要な調節因子と考えられている。*NF1* 遺伝子の変異は結果的にニューロフィブロミンに異常をもたらし、細胞内の *Ras* 活性を上昇させる。この *Ras* 活性の上昇が、多彩な NF1 の症候を引き起こしていると考えられることができる。理論的には、このような *Ras* 活性の上昇を抑制することができれば、多発性神経線維腫を含めた NF1 の症状を改善することができるはずである。しかし、*Ras* シグナルの阻害は正常細胞の増殖やシグナルにも影響を与えるため、作用そのものよりむしろ副作用が問題となる。私達はこのような問題を解決するため、生体で薬剤をスクリーニングするシステムを構築したいと考えた。そのため、*Ras* 活性によってメラノサイトが増殖する遺伝子改変メダカを作製し、体外から黒色細胞の増殖を観察することで *Ras* 活性の抑制効果を調べることができるシステムの構築を目指した。

B. 研究方法

1. 色素細胞特異的遺伝子 *TYR* (メラニン合成必須酵素チロシナーゼ) プロモーターの下流に *HRAS^{G12V}*

を連結した組換え DNA を作製し、一細胞期のメダカ受精卵に導入し、遺伝子導入系統における黒色細胞の増殖を生体で観察した。

2. メダカ熱ショックタンパク (*medakaHSP*) プロモーター下で Cre を発現させることのできるメダカ系統 *Tg(hsp:cre)* と、*loxP* 配列を両端に持つ *EGFP* 遺伝子をヒト *HRAS^{G12V}* 遺伝子の上流に挿入したヒト *HRAS^{G12V}* メダカ系統 *Tg(tyr: HRAS^{G12V})* を交配することにより、温度処理を施した時にのみ、ヒト *HRAS^{G12V}* が発現するメダカを作製した。交配で得られた二重遺伝子導入系統における黒色細胞の増殖について解析を行った。

C. 研究結果

TYR プロモーター下に *HRAS^{G12V}* を連結し構成的に発現できるようにした construct を導入した場合はメダカが成魚に生育する前に致死となった。そこで *HRAS^{G12V}/cre* 二重遺伝子導入系統メダカの作製を行った (図 1)。

黒色素胞が本来存在する眼球および腹膜とその周囲に黒色の腫瘍性増殖がみられた。孵化以前から黒色素胞が過形成する個体もあり、受精後 6 カ月ではすべての個体 (16/16 個体) に黒色素胞の異常増殖もしくは黒色腫が外観から確認できた。また孵化

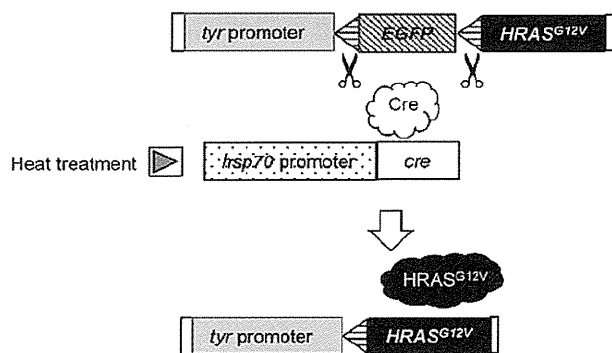


図1 活性型 Ras の色素細胞特異的誘導発現システム。heatshock protein 70 (hsp70) プロモーター制御下で Cre を発現することにより、チロシナーゼプロモーター下で色素細胞特異的に活性型 Ras が発現するシステムを構築した。

前の温度処理は早期の致死性を高めたが、これは、*Tg(hsp:cre)* 単独であっても早期致死性がみられたことから、Cre タンパクの存在自体による影響も考えられる。また、受精後 4 カ月以降に腫瘍死と思われる死亡個体が増加し、最長寿命は 10 か月であることなどがわかった。チロシナーゼが本来発現している眼球、腹膜での黒色素胞過形成が腫瘍化の起源となっていると考えられるが、個体を固定後、組織切片を作製し、HE 染色を行うと、腹膜、眼球だけでなく、腎臓、肝臓、脾臓、心臓、消化管、筋肉内、骨周囲、上顎周囲、脳など、多くの組織で黒色腫瘍が見られた (図 2)。

D. 考察

活性型 HRas を色素細胞で発現し、色素細胞が異常に増殖する遺伝子改変メダカを作製した。本研究で得られた *HRAS^{G12V}* 導入メダカでは、黒色の色素細胞の過形成が、Ras シグナルの活性化によって生じていることから、各種化合物を用いることによってこの過形成を抑制することを指標にして、Ras シグナルの阻害剤をスクリーニングすることが可能となる。また、正常の組織に対する効果についても同時に検証することができるのが大きな長所である。更に、成魚だけでなく稚魚および胚の段階から黒色の色素細胞の過形成を見ることができるので、各々の段階で薬剤スクリーニングに使用できる可能性があるが、幼体で可能であれば使用薬剤は少量ですむことになり、低コストでのスクリーニングが可能である。

水槽内で飼育するメダカの腫瘍性増殖が外観の目

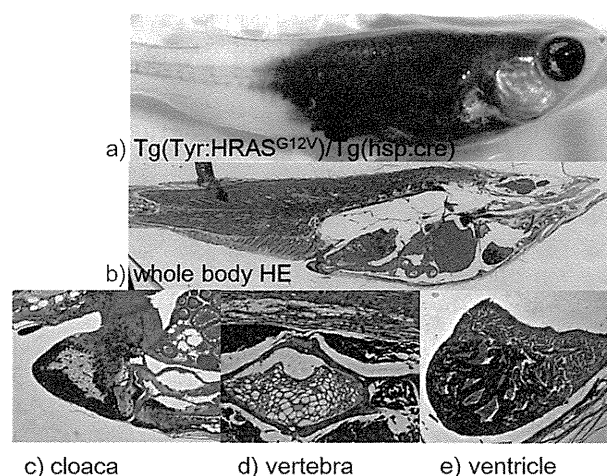


図2 活性型 Ras の色素細胞特異的誘導発現による色素細胞の異常増殖。

視で確認できる事は、スクリーニングの際に非常に有用な条件となる。本システムによって次年度以降は各種阻害剤及び化合物をスクリーニングし、NF1 の症候を改善することのできる薬剤を取得したいと考えている。

E. 結論

遺伝子改変メダカを用いて、Ras が活性化したことを、色素細胞の異常増殖という形質変化として体外から可視化できるシステムを構築することに成功した。今後は本システムを用いて、安全かつ効果的な Ras シグナルの阻害剤を取得する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsuzaki Y, Hosokai H, Mizuguchi Y, Fukamachi S, Shimizu A and Saya H: Establishment of *HRAS^{G12V}* transgenic medaka as a stable tumor model for *in vivo* screening of anticancer drugs. *PLoS One* 8: e54424, 2013 (doi:10.1371/journal.pone.0054424)

2. 学会発表

佐谷秀行. 神経線維腫症 1 型の分子生物学的特性とその責任遺伝子変異解析. 第 30 回日本脳腫瘍病理学会. 2012 年 5 月 24 日. 名古屋

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

神経線維腫症Ⅱ型症例における腫瘍径ならびに 聴力の自然経過に関する研究

研究分担者 原 晃 筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科教授

研究要旨

NF2 症例の自然経過を検討した。5 年以上経過観察が行われたのは 3 例 3 耳で、2 例は増大がほとんど認められず聴力も維持されていた。1 例は増大を認め聴力も徐々に悪化したが増大速度は一定ではなかった。進行は予測が困難であり、方針決定や治療効果判定は慎重に行われなければならない。

A. 研究目的

聴神経腫瘍の治療方針には、①wait and scan、②摘出術、③放射線治療の 3 者がある。神経線維腫症Ⅱ型（NF2）においても同様であるが、両側罹患となるため、より一層、難聴に配慮した方針決定が必要である。しかし、個々の症例で、どの時期に、いずれの方針を選択するのが最善かコンセンサスは得られていない。その最大の理由は、この疾患の自然経過が明らかにされていないことによる。

近年、NF2 関連頭蓋内腫瘍の自然経過を検討した報告（J Neurosurg, 117:109-117, 2012）が出され、増大速度が変動する症例が高い割合で存在することが示された。これが、当施設の症例にもあてはまるか、聴力経過にどのように影響するかを検討し、対応を考察する。

B. 研究方法

1988 年 4 月～2012 年 3 月に当院を受診した NF2 症例 11 例中、聴神経腫瘍を認めた 21 耳について、腫瘍径ならびに聴力経過について検討した。

（倫理面への配慮）

データは全て匿名とし、個人のプライバシーに十分配慮した。

C. 研究結果

5 年以上経過観察が行われたのは 3 例 3 耳で、いずれも only hearing ear に対して経過観察が行われた。2 例は増大がほとんど認められず聴力も維持されていた。1 例は増大を認め聴力も徐々に悪化したが増大速度は一定ではなかった。

D. 考察

過去の報告と同様に腫瘍増大速度の変化が認められた症例があった。経過は様々であり、変化の予測や治療効果の判定が難しいことが示された。進行を予測しうる明確な指標がない中で、よく同意を得て治療方針を決めることが重要と考えられた。

E. 結論

腫瘍増大、難聴進行は予測が困難であり、方針決定や治療効果判定は慎重に行われなければならない。

G. 研究発表

1. 論文発表

和田哲郎、他：聴神経腫瘍ならびに神経線維腫症Ⅱ型の臨床統計. 耳鼻咽喉科 展望投稿中

2. 学会発表

和田哲郎、他：神経線維腫症Ⅱ型症例において一

側の治療がその後の聴力に与える影響、第
113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、
2012

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
特になし。

若年発症神経線維腫症 2 型における COX-2 の発現と その阻害薬の腫瘍抑制効果

研究分担者 松尾宗明 佐賀大学小児科准教授

研究要旨

NF2 患者の腫瘍組織における COX-2 の発現について、免疫組織化学的に検討し、2 名の NF2 患者由来の脊髄腫瘍組織（髄膜腫、アストロサイトーマ）について、COX-2 の過剰発現を確認した。また、若年発症 NF2 患者で保護者の同意のもとに COX-2 阻害剤メロキシカムの長期投与を行い、腫瘍抑制効果、障害度スコアについて検討した。症例 1 は、29 歳男性。18 歳発症で、両側聴神経鞘腫、左傍鞍部、大脳鎌などの多発性の髄膜腫、多発性脊髄腫瘍を認めた。メロキシカム内服 10 年を経過した時点で、脊髄腫瘍の増大のため摘出手術を行った。障害度スコアは 4 点。症例 2 は、15 歳男性。6 歳時、左顔面神経麻痺で発症。MRI にて、両側聴神経、左三叉神経、左顔面神経、両側動眼神経に腫瘍を認め、脊髄神経根にも多発性の腫瘍を認めた。メロキシカム内服 9 年経過したが、右橈骨神経麻痺が新たに出現し、聴力が低下したものの顔面神経麻痺の程度は変化ない。MRI 上腫瘍は徐々に増大している。障害度スコアは 5 点。

特定疾患個人票のデータでは、20 歳未満発症の NF2 の障害度の自然経過は個人差がきわめて大きいため、有効性の評価は困難であったが、メロキシカムは NF2 の腫瘍抑制に有用である可能性がある。

A. 研究目的

神経線維腫症 2 型 (NF2) は、両側の聴神経鞘腫を特徴とし、中枢神経に同時多発性に髄膜腫、神経膠腫、脊髄腫瘍などの腫瘍を生じる予後不良の疾患である。一般に、発症年齢が早いほど予後が悪く、聴神経腫瘍の増大速度も速い。今のところ NF2 の腫瘍の発生予防や進行抑制に有効な治療法はなく、その開発が望まれている。

近年、消化管腫瘍をはじめとする種々の腫瘍において、プロスタグランジン合成酵素 2 型 (COX-2) が過剰発現しており、その阻害剤が腫瘍の増殖を抑制することが報告されている。家族性大腸腺腫症では、COX-2 阻害剤がすでに臨床で使用され効果を上げている。脳腫瘍においてもグリオーマ（神経膠腫）、髄膜腫、神経鞘腫など様々な種類の腫瘍で COX-2 の過剰発現が見られる。NF2 を含む前庭神

経鞘腫においても COX-2 の過剰発現が確認されている。また、その阻害剤がグリオーマ細胞の増殖抑制効果を有することも培養細胞や動物実験で確認されている。我々は、NF2 患者に発生した髄膜腫とアストロサイトーマにおいて COX-2 の発現を検討した。

また、若年発症 NF2 患者で保護者の同意のもとに COX-2 阻害剤メロキシカムの長期投与を行い、腫瘍抑制効果、障害度スコアについて検討したので報告する。

B. 対象症例と方法

2 名の NF2 患者由来の脊髄腫瘍組織（髄膜腫とアストロサイトーマ）の COX-2 の発現について、免疫組織化学的に検討を行った。

当科で経験した 18 歳以下発症の NF2 患者 2 名に