

Horiuchi K, Morioka H, et al.:  
Establishment of novel cell lines derived from sarcoma tissues  
18th Annual meeting of Connective Tissue Oncology Society  
(2013.10.30-11.2 New York, USA)

Asano N, Morioka H, et al.:  
Epithelioid sarcoma: a clinicopathologic study of 44 cases  
18th Annual meeting of Connective Tissue Oncology Society  
(2013.10.30-11.2 New York, USA)

Kikuta K, Morioka H, et al.:  
A proteomic analysis to identify novel proteins related to mechanisms of tumor cell invasion in myxofibrosarcoma  
The EuPA 2013 Scientific Meeting  
(2013.10.14-17 Saint Malo, France)

浅野拓行, 森岡秀夫, 他:  
診断に難渋した大腿部原発炎症性悪性線維性組織球腫の1例  
第53回関東整形災害外科学会  
(2013.3.28-29 宇都宮)

井上政則, 森岡秀夫, 他:  
Osteoid osteoma に対する電気メスを用いた CT ガイド下アブレーションの初期経験  
第72回日本医学放射線学会総会  
(2013.4.11-14 横浜)

田仲和宏, 森岡秀夫, 他:  
悪性骨・軟部腫瘍に対する GEM+DOC 療法  
第86回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

平賀博明, 森岡秀夫, 他:  
骨・軟部腫瘍に対する新たな治療薬の出現と今後の戦略 JCOG プロジェクトから見た化学療法の展望  
第86回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

中山ロバート, 森岡秀夫, 他:  
再発粘液線維肉腫の治療成績  
第86回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

浅野尚文, 森岡秀夫, 他:  
類上皮肉腫の治療成績  
第86回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

森井健司, 森岡秀夫, 他:  
腫瘍型人工膝関節における深部感染の患肢機能への影響  
第86回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

須佐美知郎, 森岡秀夫, 他:  
胸壁軟骨肉腫の治療経験  
第86回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

森岡秀夫, 他:  
四肢発生骨巨細胞腫病的骨折の予後について  
第86回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

須佐美知郎, 森岡秀夫, 他:  
骨 Paget 病の治療経験  
第86回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

菊田一貴, 森岡秀夫, 他:  
浸潤性軟部肉腫の診断と治療 浸潤性軟部腫瘍に対する手術治療戦略  
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

森岡秀夫, 他:  
腫瘍用人工関節再置換の手技的問題点 腫瘍用人工関節再置換 手技上の工夫と問題点について  
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

稲葉尚人, 森岡秀夫, 他:  
重粒子線照射後に再発した仙骨脊索腫に対し CT ガイド下凍結融解壊死療法を施行した1例  
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

関田哲也, 森岡秀夫, 他:  
会陰部に発生した腸管外 GIST の1例  
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

渡部逸央, 森岡秀夫, 他:  
高齢者(80歳以上)における軟部肉腫の治療成績  
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

大久保寿樹, 森岡秀夫, 他:  
骨外性粘液型軟骨肉腫の治療成績  
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

森 智章, 森岡秀夫, 他:  
胞巣状軟部肉腫の治療成績  
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

菊田一貴, 森岡秀夫, 他:  
再発粘液線維肉腫の治療成績  
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

須佐美知郎, 森岡秀夫, 他:  
原発性脊椎悪性腫瘍の治療経験  
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

渡部逸央, 森岡秀夫, 他:  
当院における通常型骨肉腫の治療成績  
年代別変化  
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

宇高 徹, 森岡秀夫, 他:  
横紋筋肉腫治療後26年で発症した放射線誘発性軟  
骨肉腫の1例  
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

穴澤 卯圭, 森岡秀夫, 他:  
橈尺骨遠位に生じた骨巨細胞腫の治療成績  
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

須佐美知郎, 森岡秀夫, 他:  
脊椎に発生した骨巨細胞腫の治療成績  
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

森井健司, 森岡秀夫, 他:  
腫瘍型人工膝関節感染例の感性制御の実態調査  
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

堀内圭輔, 森岡秀夫, 他:  
新規 undifferentiated pleomorphic sarcoma 細胞株の樹  
立  
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

菊田一貴, 森岡秀夫, 他:  
粘液線維肉腫のプロテオーム解析(Proteomic study  
on Myxofibrosarcoma)  
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

森 智章, 森岡秀夫, 他:  
骨原発平滑筋肉腫の治療成績  
第62回東日本整形災害外科学会  
(2013.9.19-21 軽井沢)

中川瑠美, 森岡秀夫, 他:  
大菱形骨に転移した腎細胞癌の1例  
第62回東日本整形災害外科学会  
(2013.9.19-21 軽井沢)

瀬戸貴之, 森岡秀夫, 他:  
石灰化を伴った有痛性小腫瘤として発症した滑膜  
肉腫の1例  
第62回東日本整形災害外科学会  
(2013.9.19-21 軽井沢)

菊田一貴, 森岡秀夫, 他:  
粘液線維肉腫のプロテオーム解析(Proteomic study  
on Myxofibrosarcoma)  
第72回日本癌学会学術総会  
(2013.10.3-5 横浜)

森 智章, 森岡秀夫, 他:  
TNF と IL-1 は骨肉腫細胞株 AX の腫瘍形成に必須  
のサイトカインである  
第28回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2013.10.17-18 千葉)

森岡秀夫:

骨巨細胞腫治療薬としてのデノスマブの出現と今後の治療戦略

第 51 回日本癌治療学会学術集会

(2013.10.24-26 京都)

森岡秀夫, 他:

運動器に発生する小児がん切除後の機能再建—悪性骨腫瘍に対する患肢温存手術を中心として—

第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会

(2013.11.29-12.1 福岡)

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 松本 誠一 がん研有明病院整形外科 部長

1. MFHにおける局所浸潤能に寄与する遺伝子の同定

研究要旨 網羅的遺伝子発現解析を通じて、MFHの局所浸潤能に寄与する分子の同定を試みた。

A. 研究目的

MFHの外科療法において、最も影響を与える臨床因子は、浸潤性発育である。これまで、その浸潤に寄与する分子に関して研究報告はない。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、MFHの浸潤能に寄与す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外科的治療が行われたMFH36症例を対象とした。対象である36例の凍結保存されている切開生検材料あるいは未治療の切除材料を用いて、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2万個以上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の臨床検体材料から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、浸潤型発育を示す5症例と非浸潤性発育8症例との間で発現に差がある遺伝子を選定した。

(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

名化を行い個人情報の保護に務めた。

C. 研究結果

ステップ1)の解析から、浸潤症例と非浸潤症例の間で、発現に差がある遺伝子として、20,000以上の遺伝子発現解析から25遺伝子が選定された。

D. 考察

MFHにおいて、浸潤に寄与する遺伝子の同定は、より正確な浸潤範囲の病理学的評価につながり、追加補助療法の適応など、临床上に重要であるだけでなく、次世代診断・分子標的治療などへの応用につながることを期待できる。

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

網羅的遺伝子発現解析から、MFHの浸潤能に寄与すると考えられる遺伝子として、25分子が同定された。

## 2. 腫瘍用人工膝関節再置換の検討

研究要旨 腫瘍用人工膝関節再置換例を検討し、その問題点を明かにした。

### A. 研究目的

腫瘍用人工膝関節置換術が始まって 30 年を経過し、再置換例が増加してきたので、その問題点を明かにする。

### B. 症例と研究方法

1981 年から 2013 年の間に腫瘍用人工膝関節置換を行った 225 症例を対象として。使用した関節は、ステンレス製のがん研オリジナルモデル Zimmer 製 MDS、京セラ製セラミック、1985 年から西式、1990 年代後半からは striker の HMRS を中心に使用している。

### C. 研究結果

225 症例中 34(15.1%)症例 46 件に再置換を行った。46 件の原因は、aseptic loosening: 17, stem fracture: 13, infection: 7, dislocation: 3, fracture: 3 であった。aseptic loosening の 17 件についてみると、全例原発

巣は大腿骨であり、その中で 15 件は大腿骨側に生じていた。46 件の内で大腿骨と脛骨の両側再置換を必要としたのは 31 件であった。その中で 12 件は部品の供給が終了していたため、置換が必要となった側の component のみの交換ができず、別の関節を用いて両側置換を行った件数である。両側置換と片側の置換では、平均の手術時間において 30 分、出血量において 350ml の差があった。従って、長期間部品の供給が保証されていれば、手術時間短縮と出血量減少が可能であった。腫瘍用人工膝関節置換の 15 年患肢温存率: 85.7%、15 年関節生存率は 69.7%であった。

### D. 結論

現行の人工膝関節はゆるみのため大腿骨側の再置換が必要となる。大腿骨側 component の供給が 20 年以上保証されていることが人工関節機種選択の最重要ポイントとなる。

## 3. 浸潤性発育を示す肉腫の臨床像

研究要旨 浸潤性発育を示す肉腫の再発率を下げるためには、切除範囲を拡大する必要がある。しかし拡大手術は浸襲が大きいので、浸潤性か否かの術前診断が重要である。画像から浸潤性であるか否かの予想が可能か否かについて検討した。

### A. 研究目的

検討項目は、1)浸潤性症例における再発率、2)浸潤性発育は画像から予想可能か、である。

### B. 対象

1978 年から 2010 年のがん研にて治療を行った MFH/myxofibrosarcoma の 209 例の中、初回手術例で 2 割面以上の検討が可能であった 126 例を対象とした。浸潤の定義は、肉眼所見での腫瘍境界より光顕で腫瘍が 1.5cm 以上広がっているか、肉眼的に正常な筋膜を貫通している場合を浸潤陽性とした。

### C. 研究結果

42 例(33%)が浸潤性であった。42 例の FNCLCC grade は、G1:3,G2:26,G3:3 例であった。17 例(40%)

が局所再発を示した。Grade 別の再発率は、G1:33%, G2:38%, G3:50%であった。Barrier を貫通して症例は 14 例であり、再発率は 64%、barrier を貫通していなかった 28 例の再発率は 29%であった。画像にて浸潤を疑った症例は 34 例であり、34 例中 23 例(68%)は浸潤性であったが、11 例は非浸潤性であった。まとめると、19 例(45%)は浸潤性であることが画像から予想できず、画像で浸潤性と予想した 32%の症例で非浸潤性であった。

### D. 結論

現在の画像機器では浸潤性肉腫であるか否かの診断はいまだ不十分である。

#### 4. 切除縁評価法における Barrier 概念の検証

研究要旨 Barrier を距離に換算可能かを検証した。その結果、Barrier のある部位とない部位とは別々に切除縁評価する新しい評価法を提案した。

##### A. 研究目的

現行の切除縁評価法は、癌研が提唱し 1989 年に日整会骨軟部腫瘍委員会で採用されてから、今日に至るまでいまだに見直しがされていない。本法の特徴は、筋膜、骨膜など腫瘍の進展に対して抵抗性を示す組織(Barrier)を距離に換算することにより、Barrier のある部位とない部位を一括して評価できるようにしたことである。この換算法の妥当性について検討した。

##### B. 症例と研究方法

対象は当院で 1978 年から 2008 年までの間で手術が行われた再発腫瘍を除外した高悪性軟部肉腫 517 例を用いて行った。方法は標本を観察して切除辺縁から腫瘍までの最短距離(cm)を切除縁とする、小数点以下は切り上げた。これを 2 群に分類して切除縁に Barrier が介在するものは B タイプ、Barrier となる組織が介在せず、直接の距離が切除縁になるものは NB タイプに分類し、それぞれの距離別局所制御率を比較した。局所制御率は Kaplan Meier 法を用いて計算し、安全な切除縁は 90%以上の局所制御率を示す切除縁と定義した。

##### C. 研究結果

###### 1) B タイプの切除縁と NB タイプの切除縁の距離別局所制御率

- ① B+NB で解析：Barrier を考慮しなければ局所制御率は 0cm とそれ以上でのみ有意差を認め 1cm 以上では 90%をほぼ満たす局所制御であった。
- ② NB タイプのみで解析：局所制御率は距離の増加により 0 から 2cm まで改善傾向を認めたとプラトーに達し、0-2cm で有意差を認めた。安全な切除縁は局所制御率 94%に達した 2cm 以上である。NB タイプの 1cm の切除縁の局所制御は 71%と低かった。
- ③ B タイプのみで解析；距離による局所制御率の差は無くなった。

以上より、Barrier の有無で局所制御率が異なることから、barrier を評価基準に入れるべきと考えられる。

###### 2) 切除縁に介在する Barrier の局所制御性

同じ距離における B タイプと NB タイプの切除縁の局所制御率を比較した。

- ① 切除縁が 0cm の状態:NB タイプでは腫瘍または反応層がそのまま露出し、B タイプでは腫瘍の表面が Barrier で覆われた状態で露出している場合を意味する。B タイプの局所制御率 86%は NB タイプの 57%より有意差をもって高かった。
- ② 切除縁が 1cm の状態：B タイプの局所制御率は有意に高く、Barrier は局所制御性を持っていることがわかった。
- ③ 切除縁が 2cm の状態：両者に差なし。これは Barrier が介在しなくても、切除縁の局所制御率は 2cm で飽和するためと考えられる。

###### 3) Barrierの介在する切除縁のスコア換算の妥当性

- ① Curative の妥当性：Curative と定義される場合には「距離が  $\geq 5$  cm の切除縁」と「腫瘍と Barrier の間に健常組織が介在する切除縁」がある。「距離が  $\geq 5$  cm の切除縁」は実際に 100%の局所制御率であった。一方、「腫瘍と Barrier の間に健常組織が介在する切除縁」では、距離別に局所制御率を解析すると、距離 1 cm の切除縁では再発が 2 例あり局所制御率は 93%で、全ての距離を合わせても局所制御率は 93%であった。従って、Barrier が介在する切除縁を Curative Margin と換算することは不適切であった。
- ② 3cm と 2cm に換算される「厚い Barrier」と「薄い Barrier」の局所制御率の解析：すでに 2cm の距離で局所制御率は飽和している、実際に薄い Barrier が 2cm の距離に換算される局所制御性があれば差が出ないことが予想される。よって制御率に差が出ることが期待される Barrier に癒着を認める症例で、距離 0cm の症例を抽出した。すなわち癒着のある Barrier 単独での局所制御率では、Barrier の厚さによる局所制御率に有意差はなく、局所制御率はむしろ薄い Barrier のほうが高い傾向があった。Barrier を厚さにより分類し距離を割り当てることの妥当性はない。

③ Barrier を反応層との癒着の有無で分類して距離別局所制御を比較した。「癒着の無い Barrier が介在する切除縁」の局所制御率は距離 0cm すなわち Barrier 単独で 90%の安全な切除縁となったが、「癒着の有る Barrier が介在する切除縁」では 92%の局所制御で安全な切除縁となるためには 1cm の距離を要しており、癒着による Barrier 効果の減弱を認めた。

④ B タイプの切除縁を切除縁評価法により距離に換算して 6 段階に分類した。その結果、切除縁の上昇と局所制御率の間に正の相関を認めなかった。一方で NB タイプでは、距離と局所制御率の間には正の相関を認めた。さらに、B タイプと NB 退部で、同じ距離による制御率も異なることから Barrier が介在する切除縁を換算により距離として表記することは妥当ではなかった。

以上より、「距離」と「Barrier」はそれぞれが独立して局所制御性を有していたが、Barrier を換算により距離として一元的に扱うことの妥当性は否定された。

そこで従来の評価法の利点を継承しつつ、2つの異なる概念による局所制御性を正しく表現できる新しい評価法が必要となる。

新評価法の骨子は

1. 切除縁は実測の距離 (cm) で表記する。
2. 切除縁には二つのカテゴリーを設定しその双方を併記する。すなわち Barrier の介在する切除縁 B; x cm と介在しない切除縁 NB; y cm の両方を表記する。更に B に分類された切除縁では Barrier の癒着の有無を intact または contaminated で区別してそれぞれ Bi, Bc で表記する。

である。

#### D. 結論

現行の切除縁評価法の問題点を明らかにし、新しい評価法を提案した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Matsumoto S:

Current and future aspects of the Japanese medical system in the treatment of musculoskeletal tumors

J Orthop Sci,(18):505-8, 2013

Sawamura C, Matsumoto S, et al.:

How Long Should We Follow Patients With Soft Tissue Sarcomas?

Clin Orthop Relat Res, in press 2013

Fujibuchi T, Matsumoto S, et al.:

Cytogenetic study of secondary malignancy in giant cell tumor

J Orthop Sci, in press 2013

松本誠一:

悪性軟部腫瘍

Medecament News, 2118, 2013

松本誠一:

運動器腫瘍とスポーツ

Locomotive Tumor and Sports

日本整形外科スポーツ医学会雑誌, 33(4):162, 2013

松本誠一:

第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集會会長報告

日整会誌, 87:1097-8, 2013

松本誠一, 他:

軟部肉腫の手術

関節外科, 32(6): 70-7, 2013

佐藤嘉尚, 松本誠一, 他:

骨腫瘍の単純 X 線写真の基本

臨床画像, 29(1):58-72, 2013

藤淵剛次, 松本誠一, 他:

塩化ストロンチウム-89 投与後に生じた大腿骨転子下骨折に対し外科的治療時に被爆対策を要した 1 例

整形外科, 64(9):987-90, 2013

蛭田啓之, 松本誠一, 他:

病理検体の取り扱い、癌診療指針のための病理診断プラクティス

骨・軟部腫瘍, 356-63, 2013

谷澤泰介, 松本誠一, 他:

骨軟部腫瘍術後の機能障害とリハビリテーション

J Clin Rehabil, 22(12):1180-8, 2013

植野映子, 松本誠一, 他:  
軟骨帽が見えにくいのですが?  
臨床画像, 29(4):168-9, 2013

植野映子, 松本誠一, 他:  
骨肉腫に見る骨悪性腫瘍の画像的特徴  
臨床画像, 29(4):170-1, 2013

植野映子, 松本誠一, 他:  
すりガラス像でわかること  
臨床画像, 29(4):172-3, 2013

植野映子, 松本誠一, 他:  
内軟骨腫: 軟骨性病変の特徴とは?  
臨床画像, 29(4):174-5, 2013

植野映子, 松本誠一, 他:  
色素性絨毛節性滑膜炎は炎症じゃないんですか?  
臨床画像, 29(4):176-7, 2013

## 2. 学会発表

### Matsumoto S:

Surgical treatment of soft tissue sarcoma  
The 57<sup>th</sup> Annual Fall Congress of the Korean  
Orthopaedic Association (2013.10.17-19 Korea)

### Matsumoto S:

Surgical treatment of locally advanced soft tissue  
sarcoma  
The 8<sup>th</sup> International Congress of Chinese Orthopaedic  
Association  
(2013.11.7-10 Beijing, China)

### 松本誠一:

軟部肉腫: 最新の診断と治療  
第 1 回練馬区整形外科医会教育講演研修講演会  
(2013.2.20 東京)

### 松本誠一:

運動器腫瘍手術の要点  
第 69 回京都運動器疾患フォーラム  
(2013.5.13 京都)

### 松本誠一, 他:

軟部肉腫における縮小手術の適応と限界  
第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

下地尚, 松本誠一, 他:  
ISP 法を用いた骨・軟部肉腫における縮小手術への  
挑戦  
第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

下地尚, 松本誠一, 他:  
遺伝子発現解析を通じた浸潤型軟部肉腫の浸潤能  
に関与する遺伝子の特定  
第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

中山隆之, 松本誠一, 他:  
高分化型脂肪肉腫と脂肪腫のゲノムコピー数解析  
および遺伝子発現解析  
第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

阿江啓介, 松本誠一, 他:  
低悪性軟部肉腫に対する新しい切除縁分類一切除  
縁評価法の妥当性の検討—  
第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

杉浦善弥, 松本誠一, 他:  
がん研有明病院における FNCLCC grading system に  
よる軟部肉腫の悪性度評価と予後  
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

下地尚, 松本誠一, 他:  
浸潤型軟部肉腫への治療戦略  
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

蛭田啓之, 松本誠一, 他:  
浸潤型軟部肉腫の病理診断と組織学的特徴  
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

阿江啓介, 松本誠一, 他:  
切除縁評価—バリア概念の検証—  
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

松本誠一:

骨・軟部腫瘍診療の魅力

第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

谷澤泰介, 松本誠一, 他:

腫瘍用人工膝関節再置換の検討

第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

早川景子, 松本誠一, 他:

摘出術による広範囲汚染と多発肺転移を示す軟部肉腫に対し、手術と化学療法にて良好な経過の得られた1例

第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

藤渕剛次, 松本誠一, 他:

妊娠15週、輸血拒否、人工関節を用いた再建を要した骨巨細胞腫の1例

第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

高橋晃, 松本誠一, 他:

胸部X線異常を契機に発見された胞巣状軟部肉腫の検討

第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

五木田茶舞, 松本誠一, 他:

外科的切除によるデスマイドの治療成績

第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

松本誠一:

運動器疾患の診断・治療の啓発

第9回和歌山骨関節靭帯フォーラム  
(2013.9.7 和歌山)

安宰成, 松本誠一, 他:

広範切除材料にて小さなリンパ節転移を認めた滑膜肉腫の1例

第669回関東整形災害学会 (2013.9.28 東京)

山本尚輝, 松本誠一, 他:

搔爬セメント充填後20年以上経過した大腿骨遠位骨巨細胞腫5例の膝関節機能

第669回関東整形災害学会 (2013.9.28 東京)

宮田朗, 松本誠一, 他:

腫瘍用人工足関節置換術後14年経過した脛骨遠位骨肉腫の1例

第669回関東整形災害学会 (2013.9.28 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

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

転移性骨軟部肉腫に対するテラーメイドがんペプチドワクチン療法

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 転移性骨軟部肉腫に対して分子標的治療、免疫療法などの開発が行われている。久留米大学では各種進行がん患者に対しテラーメイドがんペプチドワクチンの臨床試験を行っており、転移を伴う骨軟部肉腫に対してもがんペプチドワクチンの投与が施行されてきた。現在まで加療された症例の免疫反応と治療結果について検証した。対象は HLA-class 1A 分子（A2, A3, A11, A24, A26, A31, A33）陽性、手術による切除が不能で評価可能病変を有する転移を伴う骨軟部肉腫 23 例であり、組織型は平滑筋肉腫 6 例、骨肉腫 4 例、滑膜肉腫、悪性線維性組織球腫各 3 例、脂肪肉腫 2 例、その他 5 例であった。特異的 IgG と CTL が測定可能であった 17 例において特異的 IgG 抗体増加は 17 例中 12 例(70.6%)に認められた。また特異的 CTL 反応も 17 例中 12 例(70.6%)に増強が認められた。がんペプチドワクチン投与後の生存期間中央値（MST）は 9.6 カ月(95%信頼区間：6.2-11 カ月)であった。転移性骨軟部肉腫に対してテラーメイドがんペプチドワクチン療法は良好な免疫反応を惹起した。

A. 研究目的

転移性骨軟部肉腫に対しては化学療法、分子標的治療薬などで治療を試みているが治療に関してはいまだ不十分である。Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor や insulin-like growth factor 1 receptor に対する抗体を使用した臨床研究においても進行性肉腫に対する生存期間中央値は 7.6-9.2 か月程度である。当大学では骨軟部肉腫を含め各種進行がんに対してテラーメイドがんペプチドワクチンの臨床試験を施行している。現在までの転移性骨軟部肉腫に対するがんペプチドワクチンの免疫反応と治療効果を検証した。

B. 研究方法

2009 年 8 月より 2012 年 12 月までに登録された HLA-class 1A 分子（A2, A3, A11, A24, A26, A31, A33）陽性、手術による切除が不能で評価可能病変を有する転移を伴う骨軟部肉腫 23 例を対象とした。男性 11 例、女性 12 例、年齢は 23-75 歳（平均 54 歳）Performance Status 0: 17 例、1: 6 例であった。組織型は平滑筋肉腫 6 例、骨肉腫 4 例、滑膜肉腫、悪性線維性組織球腫各 3 例、脂肪肉腫 2 例、その他 5 例であった。ペプチド特異的 IgG 抗体の測定は Luminex system を使用した。また細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の測定には interferon- $\gamma$  ERISPOT 法を使用した。31 種のがん関連抗原ペプチドのうち、投与前血漿中で特異的 IgG 抗体が確認されたペプチドワク

チンを 4 種類選択し、1 週間に 1 度 6 回皮下投与した（1 コール）。その前後で特異的 IgG 抗体および CTL を測定した。

（倫理面への配慮）

本臨床試験は久留米大学倫理委員会の承認を得ており、また UMIN 臨床試験へ登録した。

C. 研究結果

ワクチン投与前後で特異的 IgG と CTL が測定可能であった 17 例において特異的 IgG 抗体増加は 17 例中 12 例(70.6%)に認められた。また特異的 CTL 反応も 17 例中 12 例(70.6%)に増強が認められた。ワクチン投与回数は 3 回から 17 回（平均 9.5 回）で、有害事象は grade2 以下の皮膚反応が主であり重篤な副作用は認められなかった。臨床効果は、CR or PR 0 例、SD 8 例、PD 15 例であった。がんペプチドワクチン投与後の生存期間中央値（MST）は 9.6 カ月(95%信頼区間:6.2-11 カ月)であり、無増悪生存期間中央値は 4.4 カ月(95%信頼区間:2.5-5.8 カ月)であった。

D. 考察

転移性骨軟部肉腫に対するワクチン療法の報告は少なく、その中で治療効果良好との結果は認められない。またワクチンにより MST の評価を行った研究は乏しく、当院におけるがんペプチドワクチンによる転移性骨軟部肉腫の MST 9.6 か月と

いう結果を比較検討することは困難である。しかし臨床的に考えればこの研究結果では不十分であると思われる。この原因として肉腫細胞の免疫逃避機構の存在が考えられる。また肉腫全体として癌関連抗原の発現パターンは不明な点が多くさらに研究を重ねる必要があると考える。それらを踏まえたうえで今後は治療おける免疫反応をより強く誘導するため、効果の期待されるシクロホスファミドの併用レジメンを行う予定である。

#### E. 結論

有効な治療手段が少ない再発骨軟部肉腫におけるテーラーメイドがんペプチドワクチン療法は、重篤な有害事象を伴わず、安全に施行可能であった。組織型が 10 種類、HLA 型も 10 種類と多彩な症例を対象としたものの、がんワクチン投与後早期より多くの症例において免疫反応の賦活化が認められた。転移性骨軟部肉腫に対してテーラーメイドがんペプチドワクチン療法は安全に実施できたが、有効性に関しては症例の蓄積によるさらなる検討が必要と思われた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Takahashi R, Hiraoka K, et al.:

Phase II study of personalized peptide vaccination for refractory bone and soft tissue sarcoma patients  
Cancer Sci, in press 2013

白濱正博, 平岡弘二, 他:

広範囲骨欠損を再建し患肢温存できた脛骨骨肉腫の 1 例  
日本創外固定・骨延長学会雑誌, 24:9-14, 2013

##### 2. 学会発表

Hiraoka K, et al.:

Effect of personalized peptide vaccination for metastatic bone and soft tissue sarcoma  
15<sup>th</sup> Deutsch-Japanische Orthopädische und Unfallchirurgische Tagung  
(2013.10.22 Berlin German)

Ishibashi Y, Hiraoka K, et al.:

Expression and gene status of anaplastic lymphoma kinase in soft tissue tumors (86 cases)  
15<sup>th</sup> Deutsch-Japanische Orthopädische und Unfallchirurgische Tagung  
(2013.10.22 Berlin German)

平岡弘二, 他:

転移性骨軟部肉腫に対するテーラーメイドがんペプチドワクチン療法  
第 125 回西日本整形・災害外科学会学術集会  
(2013.6.8-9 久留米)

中村洋介, 平岡弘二, 他:

上腕骨骨腫瘍骨頭切除後の再建法  
第 125 回西日本整形・災害外科学会学術集会  
(2013.6.8-9 久留米)

平岡弘二, 他:

Effect of personalized peptide vaccination for metastatic bone and soft tissue sarcoma  
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

濱田哲矢, 平岡弘二, 他:

Ossifying synovial sacoma の 1 例  
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

平岡弘二:

外来診療における骨軟部腫瘍の取り扱い  
- up to date -  
筑後臨床整形外科医会 (2013.7.19 久留米)

#### 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 下瀬 省二 広島大学病院整形外科 准教授

研究要旨 赤血球に認められる glucose transporter 1 (Glut-1) は糖との親和性が高く basic glucose transporter と見なされている。今回、われわれは高悪性度骨肉腫患者の予後因子分析を行い、Glut-1 の生物学的意義について検討した。Glut-1 は骨肉腫の信頼性の高い予後マーカーと考えられ、その機序として腫瘍新生血管能が関与していることが示唆された。

A. 研究目的

Positron emission tomography (PET) が臨床応用されるに至り腫瘍細胞の糖取り込みのメカニズムが注目されている。赤血球に認められる glucose transporter 1 (Glut-1) は糖との親和性が高く basic glucose transporter と見なされている。今回、われわれは高悪性度骨肉腫患者の予後因子分析を行い、Glut-1 の生物学的意義について検討した。

B. 研究方法

1982-2007 年において、広範切除可能であった高悪性度骨肉腫 38 例のパラフィン包埋標本を用いた。男性 18 例、女性 20 例。10 歳から 55 歳、平均 18 歳。大腿骨 24 例、脛腓骨 10 例、その他 4 例。AJCC stageIIA 10 例、stageIIB 期 19 例、IV 期 2 例。患肢温存 22 例、切断 16 例。骨芽細胞型 26 例、線維芽細胞型 5 例、その他 7 例。化学療法効果 good 13 例、poor 18 例。平均追跡期間は 6 年 5 カ月であった。Glut-1 発現、および腫瘍細胞増殖能(PCNA index)、新生血管能(MVD)について免疫組織化学的に検討した。生存分析は Kaplan-Meier 法、および Cox proportional hazards model を用い多変量解析を行った。各因子の関連性は Student's t-test を用い評価した。

C. 研究結果

5 年無病生存率、5 年生存率は 62.2, 68.9%であった。Glut-1 は 12 例 (31.6%) で発現していた。Glut-1 発現、American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage、腫瘍壊死率が有意な予後因子であり、多変量解析では Glut-1 発現のみが独立した予後因子であった ( $P < 0.05$ )。Glut-1 発現は MVD と有意な相関が見られた ( $P < 0.05$ )。

D. 考察

これまで Glut-1 ががん遺伝子に関与しており、肺癌、大腸癌、胃癌などの癌腫において有用な予後因子として報告されている。本研究により Glut-1 は骨肉腫の信頼性の高い予後マーカーと考えられ、その機序として腫瘍新生血管能が関与していることが示唆された。

E. 結論

Glut-1 は骨肉腫の信頼性の高い予後マーカーである。

F. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

Kubo T, Shimose S, et al.:  
Expression and role of glucose transporter protein-1 in osteosarcoma  
The 2014 American Academy of Orthopaedic Surgeons Annual Meeting  
(2014.3.11-15 New Orleans, USA)

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

パゾパニブの適正使用に関する研究

研究分担者 荒木 信人 大阪府立成人病センター整形外科 主任部長  
コーディネーター 城山 晋 大阪府立成人病センター整形外科 医長

研究要旨 悪性軟部腫瘍に対する世界初の分子標的治療薬であるパゾパニブが国際共同第Ⅲ相臨床試験（PALLETE 試験）を経て発売となった。転移例の化学療法不応例で無増悪生存期間をプラセボと比較して3ヶ月間延長するなど高い効果を示しており、従来治療法の選択枝に乏しかった進行期悪性軟部腫瘍患者で大きな期待が持たれている。一方で重篤な副作用も経験しており、投与においては副作用対策も熟知する必要がある。我々は PALLETE 試験と承認後の処方を通して得たパゾパニブの重要な副作用と臨床使用上の留意点に関する経験について報告する。

A. 研究目的

悪性軟部腫瘍に対する化学療法に使用される薬剤の代表はドキソルビシンとイホスファミドであり、ドキソルビシン単剤療法とイホスファミドとの併用療法が用いられる。本邦においては、ドキソルビシン・イホスファミド併用療法が高悪性度非円形細胞肉腫に対する標準治療と言ってよいであろう。有効性の確立された化学療法レジメンに乏しい悪性軟部腫瘍の領域によく登場したパゾパニブについて、その重要な副作用と使用上の留意点についてまとめた。

B. 研究方法

アントラサイクリン系薬剤を含む前治療に対して病勢進行を認めた転移病変を有する悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験が日本を含む世界 13 カ国で実施された PALETTE 試験では、主要評価項目である無増悪生存期間については、中央値がプラセボ群 1.6 ヶ月（7.0 週）に対してパゾパニブ群 4.6 ヶ月（20.0 週）と有意な延長を認めた。一方で全生存期間については、中央値がプラセボ群 10.7 ヶ月に対してパゾパニブ群 12.5 ヶ月で統計学的な有意差は認められなかった。

（倫理面への配慮）

本研究では、PALETTE 試験から承認後に当院でパゾパニブを処方した症例まで、臨床情報の利用と公表について患者本人への説明を行い、同意を得た上で検討した。

C. 研究結果

頻度の高い副作用として高血圧、嘔気・嘔吐、肝機能障害、心機能障害、出血事象、消化管穿孔、創傷治癒遅延、手足症候群などが挙げられる。通常の用法用量は1日1回 800mg の内服であるが、当院では初期に嘔気・嘔吐の副作用で減量した例が多く、ほとんどが1日1回 200mg から開始して効果が認められるまで漸増していた。他に注目すべき副作用として気胸が報告されている。市販後調査では、気胸を起こした全例が肺転移を有しており、ほとんどの症例で投与開始から2ヶ月以内に気胸を発症していた。当院でも肺転移巣の崩壊によると思われる気胸を1例経験し、回復には肺部分切除を要した。

（症例1）55歳 女性 左肘原発平滑筋肉腫：原発巣を他院で切除後当院初診し、放射線治療を追加した。術後1年1ヶ月で1個の左肺転移を生じ、術前化学療法と肺転移巣切除を行ったが、5ヶ月で両肺多発肺転移を生じたため、初回手術から3年を経て PALLETE 試験に参加した。200mg/日の内服で肺転移は SD を維持していたが、臨床試験参加後2年経過時に左半身のけいれんが起り、脳転移と診断され、パゾパニブの内服は中止となった。開頭腫瘍摘出術と術後全脳照射を行った。この間にパゾパニブ（商品名：ヴォトリエント®錠）が発売となり、脳転移発症後4ヶ月の間隔を開けて投与を再開した。その後徐々に肺転移が増大しつつあるものの、全身状態は良好であり、いわゆる beyond PD での投与を続けていた。再開後11ヶ月で4個の肺転移のうち1個が急速に増大したため肺部分切除を行った。手術

前後は 1.5 ヶ月間パゾパニブを休薬したが現在は 200mg/2 日内服中で、パゾパニブの初回投与から 4 年 6 ヶ月生存している。

(症例 2) 61 歳 男性 右下腿原発 MFH: 原発巣手術から 2 回の肺転移、1 回の脳転移に対し、それぞれ手術と全脳照射を行った後、初回手術から 3 年 7 ヶ月後にパゾパニブ投与開始した。開始後 8 日目に気胸を発症し、胸腔ドレナージでは回復せず、気胸発生後 18 日目に肺部分切除を行った。切除組織内には転移巣が存在した。手術から 3 週間後にパゾパニブを再開した。パゾパニブ投与開始後 5 ヶ月で肺転移の悪化のため死亡した。

#### D. 考察

パゾパニブは悪性軟部腫瘍患者の進行例で切除不能例・化学療法不応例や従来化学療法の効果が期待しにくいと考えられてきた組織型に対しても抗腫瘍効果が期待しうる薬剤であり、悪性軟部腫瘍の治療に携わる者にとっては待望の新薬である。副作用はアントラサイクリン系薬剤やイホスファミドなど従来の殺細胞型抗腫瘍薬と比べて比較的受け入れやすいものではあるが、その副作用には十分注意する必要がある。

#### E. 結論

悪性軟部腫瘍に対する世界初の分子標的治療薬であるパゾパニブの臨床使用経験から、重篤な副作用と使用方法について検討した。我々は分子標的治療薬の副作用プロファイル及びその対策により一層習熟する必要がある。また、既存の治療法との併用なども含めてより効果的な使用法を開発する余地があると考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

城山晋, 荒木信人:

悪性軟部腫瘍の分子標的薬

整形・災害外科, 56(13):1611-5, 2013

##### 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

脂肪腫と高分化脂肪肉腫の鑑別診断における血清 d-dimer 値の応用

研究分担者 森井 健司 杏林大学医学部整形外科 准教授

研究要旨 術前に鑑別が困難である脂肪腫と高分化脂肪肉腫の鑑別診断に血清 d-dimer 値が応用できるかを検討した。血清 d-dimer 値に関する受信者操作特性解析では AUC=0.73 となり群間の判別に有用であり、その際の Cut off 値は 0.35ug/ml、特異度および感度は 69.8 および 78.6%であった。危険因子の多変量解析では高 d-dimer 値(オッズ比 3.08、95%信頼区間 1.45-7.68、 $p=0.006$ )および下肢局在(オッズ比 2.32、95%信頼区間 1.11-5.30、 $p=0.03$ )は独立した危険因子と判定された。

#### A. 研究目的

脂肪腫と高分化型脂肪肉腫は日常診療でよく遭遇する軟部腫瘍であるが、画像所見、臨床経過が類似しているため、術前の鑑別診断が困難である。病理組織学的にはいずれも成熟した脂肪組織を主体とした腫瘍であるが、脂肪腫が切除により再発、転移をおこさず完治することに対し、高分化脂肪肉腫はしばしば再発し、一部は脱分化をきたして肺転移の原因となるなど予後不良例が存在する。これまでに大きさ、年齢、局在、MRI 所見での術前鑑別診断の方法が提唱されているが、いずれの方法を用いても単独では正確な診断がなされることは困難であり、あらたな非侵襲的な術前診断法の確立が望まれる。d-dimer はフィブリンクロットの分解産物であり生体の凝固/線溶系の状態を反映している。悪性腫瘍が生体内に発生した時には（1）腫瘍自体が tissue factor など凝固能を亢進させる物質を産生する、（2）腫瘍自体が urokinase type plasminogen activator など線溶系を制御する物質を産生する、（3）腫瘍が浸潤する過程で血管内皮を障害する、（4）腫瘍の物理的圧迫および腫瘍塞栓による血流の停滞が生じる、など種々のメカニズムにより凝固および線溶系の亢進が見られる。以上から、血清 d-dimer 値は生体における癌の進行をある程度反映しているとの仮定が成り立ち、実際肺癌や乳癌では予後予測因子となりうるということが指摘されている。分担研究者も骨軟部肉腫に関して術前血清 d-dimer 高値が転移および腫瘍死の独立した危険因子であることをいままで報告してきた。そこで術前血清 d-dimer 値が脂肪腫と高分化型脂肪肉腫の鑑別に有用であるかを解析することを目的として本研究を立案した。

#### B. 研究方法

当院で 2007 年以降に加療し病理組織学的に確定診断した症例のうち長径が 80mm（異型性脂肪性腫瘍/高分化脂肪肉腫例群のうちもっとも小さい腫瘍径）以上である脂肪腫 43 例と異型性脂肪性腫瘍/高分化脂肪肉腫 14 例を対象とした。術前血清 d-dimer 値の測定は、ラテックス凝集法を用いた。臨床病理学的因子として年齢、性別、発生部位（下肢 vs. 体幹/上肢）、局在（皮下 vs. 深部）、腫瘍径および、判別に有用とされている MRI 所見として厚さ 2mm 以上の隔壁、結節状陰影および脂肪成分以外の描出の有無等を血清 d-dimer 値とともに独立変数とし、鑑別に際しての有用性を解析した。連続変数は受信者操作特性解析を行い cut off 値を定めた。統計解析はフィッシャーの正確確率検定およびステップワイズ法によるロジスティック回帰分析を用いた。

（倫理面への配慮）

##### 1) 臨床研究の安全性に対する配慮

標準的治療がなされた症例の治療前臨床検査データを解析する研究であり、安全性は担保されている。

##### 2) 被験者又はその家族等の人権の擁護

ヘルシンキ宣言を順守する。研究に際しては、研究対象者の個人の尊厳ならびに人権を尊重する。

##### 3) 個人識別情報を含む情報の保護の方法

院内の規定を順守する。データの登録は個人名を伏せて行う。研究期間中、施設においてのデータの公表・漏出がないように注意を喚起する。登録されたデータは、集積・解析を含め施設にて登録された個人情報取り扱い区域内にて管理される。データは解析後速やかに消去される。学会および論文での報告の際、個々の患者が特定されないように匿名化を

徹底する。

### C. 研究結果

血清 d-dimer 値に関する受信者操作特性解析では AUC=0.73 となり群間の判別に有用であり、その際の Cut off 値は 0.35、特異度および感度は 69.8 および 78.6%であった。単変量解析で有意な独立変数は高 d-dimer 値(p=0.001)、下肢局在(p=0.006)、厚い隔壁の存在(p=0.02)および結節状陰影の存在(p=0.03)であった。うち高 d-dimer 値(オッズ比 3.08、95%信頼区間 1.45-7.68、p=0.006)および下肢局在(オッズ比 2.32、95%信頼区間 1.11-5.30、p=0.03)は多変量解析での独立した危険因子と判定された。

### D. 考察

いままで脂肪腫と高分化脂肪肉腫の鑑別診断の方法は MRI 等の所見などに限局されていた。しかし既知の方法はいずれもそれ独自で鑑別に有用ではなく、いくつかの異なったアプローチを総合して判断すべきであることが過去の報告から示唆されてきた。その簡便性、非侵襲性等から本法は従来法に加えて一つの新たな判断材料として活用しようという面で極めて有用であると考えられる。一方、cut off 値の設定や、凝固異常を呈する患者に応用できないことなどが問題点であり、今後さらなるデータの蓄積が必要である。

### E. 結論

治療前血清 d-dimer 値は脂肪腫と高分化型脂肪肉腫の術前鑑別診断に有用である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Morii T, et al.:

Deep infection in tumor endoprosthesis around the knee: a multi-institutional study by the Japanese musculoskeletal oncology group  
BMC Musculoskelet Disord, 14:51, 2013

Morii T, et al.:

Functional analysis of cases of tumor endoprostheses with deep infection around the knee: a multi institutional study by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG)  
J Orthop Sci, 87:605-12, 2013

Kunisada T, Morii T, et al.:

Favorable outcome after complete resection in elderly soft tissue sarcoma patients: Japanese Musculoskeletal Oncology Group Study  
Eur J Surg Oncol, in press 2013

Aoyagi T, Morii T, et al.:

Lung Cancer Cell Line Sensitivity to Zoledronic Acid Is BAX-dependent  
Anticancer Res, 33:5357-63, 2013

森井健司:

原発性悪性骨腫瘍（骨肉腫、他）  
今日の治療指針 2014  
医学書院、東京、1018-9, 2014

森井健司:

悪性骨・軟部腫瘍の治療  
杏林医学会誌, 44(2):103-11, 2013

森井健司:

整形外科手術調査2009の経緯および評価—専門医制度を視野に入れて—骨・軟部腫瘍外科の現状  
日整会誌, 87:555-9, 2013

森井健司, 他:

先端医療シリーズ 44「臨床医のための最新整形外科」  
第 8 章骨・軟部腫瘍  
8. 骨・軟部腫瘍における治療抵抗性の探求  
162-5, 2013

#### 2. 学会発表

吉山晶, 森井健司, 他:

脂肪腫と高分化型脂肪肉腫の判別における血清 d-dimer の有用性の検討  
第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

田島崇, 森井健司, 他:

神経刺激装置は末梢神経鞘腫の術後神経障害発生率を低下させる  
第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

森井健司, 他:  
腫瘍型人工膝関節における深部感染の患肢機能への影響  
第 86 回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

森井健司, 他:  
腫瘍型人工膝関節感染例の感染制御の実態調査  
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

青柳貴之, 森井健司, 他:  
Bax はゾレドロン酸による肺癌骨転移治療における薬剤耐性を制御する  
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

藤野節, 森井健司, 他:  
腸骨転移を来した高齢者の肋骨腫瘍の 1 例  
第 46 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

田島崇, 森井健司, 他:  
プロテオーム解析による粘液型脂肪肉腫に対する個別化医療のためのバイオマーカー探索  
第 28 回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2013.10.17-18 千葉)

吉山晶, 森井健司, 他:  
ゾレドロン酸の抗腫瘍効果に対する耐性獲得と癌幹細胞性の発現  
第 28 回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2013.10.17-18 千葉)

諸井威彦, 森井健司, 他:  
滑膜軟骨腫症が疑われ、多数の関節内腫瘍を伴ったリウマチ膝と考えられた一例  
第 42 回杏林医学会総会 (2013.11.16 東京)

川野洋介, 森井健司, 他:  
3DCT を用いて経皮的切除した類骨骨腫の 2 例  
第 42 回杏林医学会総会 (2013.11.16 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  
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

*in vivo*にて血腫形成を示す新規血管腫様類上皮肉腫細胞株 Asra-EPS の樹立

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 骨・軟部肉腫は骨、筋肉、脂肪などの間葉系細胞に由来する悪性腫瘍で、手術治療以外には有効な治療法が乏しい疾患である。他のがん腫に比べて発症頻度は低いものの発症年齢が若年で、罹患患者の約 1/2 は遠隔（肺）転移を生じ不幸な転帰に到る希少難治性疾患の一つとされる。

類上皮肉腫は肉腫でありながら上皮性分化を併せ持つ比較的稀な悪性軟部腫瘍で、高率に局所再発・遠隔転移をきたす抗癌剤抵抗性の難治性軟部肉腫であるが、その希少性ゆえに生物学的機能解析や薬剤開発へ向けた研究材料となる肉腫細胞株や疾患動物モデルの基盤整備はいまだ不十分な状況にあった。本研究では、治療を担当した臨床例から類上皮肉腫細胞株の樹立と疾患動物モデルの構築を行い、その生物学的態度の詳細な観察を通じて生物学的な表現解析と機能解析を行った。

#### A. 研究目的

過去に類上皮肉腫細胞株の樹立の報告は幾つか存在するが、その中でも *in vitro*, *in vivo* で継代できる類上皮肉腫細胞株は極めて稀で、亜型である血管腫様類上皮肉腫細胞株の樹立報告はなかった。本研究の目的は我々が新しく樹立に成功し *in vitro*, *in vivo* で継代可能な血管腫様類上皮肉腫細胞株 Asra-EPS の生物学的な特性を明らかにすることである。

#### B. 研究方法

67 歳男性。血腫を伴う右上腕軟部腫瘤を主訴に近医を受診したが、徐々に腫瘤の増大を認めたため当院紹介となった。血液検査にて CA125, CRP の高値を認め、針生検時に内部の黒色化した血液が噴出した。組織学的に腫瘍細胞は核が偏在した好酸性の細胞質を持ち一部に壊死を伴っていた。免疫組織化学染色にて CK (+), CAM5.2 (+), EMA (+), CD34 (+), CD31 (+), vimentin (+), CA125 (+), Factor VIII (-), INI-1 (-) で血管腫様類上皮肉腫と診断された。患肢温存は不可能と判断したため右上腕切断術を施行し、血中 CA125, CRP は術後 21 日目に正常化した。手術 4 ヶ月後に対側腋窩リンパ節転移と両肺癌性リンパ管症を発症し術後 6 ヶ月で腫瘍死した。患者の腫瘍切除材料から血管腫様類上皮肉腫細胞株 Asra-EPS を樹立した。*in vitro* で腫瘍細胞の倍加時間を計測し、培養液中の CA125, IL-6, VEGF, HGF の分泌量を ELISA 法にて測定した。また、マルチカラー-FISH 法にて核型異常や染色体転座の有無について調べ、phospho-RTK array を用いて pathway 解

析を行った。さらに本細胞株のヌードマウスにおける造腫瘍能を観察し、形成された腫瘍の免疫組織化学染色を行いヒト原発腫瘍と比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究で使用する動物の飼養保管、福祉および倫理的な取り扱いに関して該当する法律、法令、規則およびガイドライン（厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（平成 18 年 6 月 1 日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）を含む）をすべて遵守することに合意し、さらに、「3R」原則—動物使用数を削減する、可能なかぎり動物以外の代替法を用いる、利用する研究手法を改善する—に従うことを約束し研究を実施した。

#### C. 研究結果

Asra-EPS は接着性プレート上で円形、紡錘形の混在した細胞形態を示しながら重層性に増殖し、非接着性プレートでは spheroid を形成した。本細胞株の倍加時間は約 38 時間で、培養液中に大量の CA125, IL-6, VEGF, HGF を分泌していた。核型はほとんどが 4 倍体で明らかな染色体転座は認められなかったが、phospho-RTK array で c-MET の著しいリン酸化が観察された。本細胞株は  $1 \times 10^7$  個の腫瘍細胞をヌードマウスの背部皮下に移植すると高率に腫瘤を形成し、約 50 日で  $1 \text{cm}^3$  を超える腫瘤を形成した。その腫瘤は組織学的及び免疫組織化学的にヒト腫瘍と同様であった。さらにその腫瘤は増大とともに腫瘍内に血腫を形成し、ヒト原発腫瘍の性質を

よく反映していた。

#### D. 考察

類上皮肉腫は上皮性分化と間葉系分化を併せ持つ起源不明の悪性軟部腫瘍で、全軟部肉腫の約 1% を占める比較的稀な肉腫である。ほとんどの類上皮肉腫において、卵巣がんの腫瘍マーカーである CA125 が高値を示すことや 22 番染色体上に存在する癌抑制遺伝子の一つである INI-1 が欠失していることが報告されている。組織型は若年成人の四肢遠位部に好発し比較的緩徐な発育を示す classic type と、高齢者の四肢近位部に好発し急速に発育する proximal type に大別される。亜型として腫瘍細胞が血管腔を模倣した嚢胞を形成し腫瘍内に出血や血管腫様変化を呈する angiomatoid variant が報告されているが、その生物学的態度については依然不明であった。我々が樹立した類上皮肉腫細胞株は INI-1 陰性、CA125 陽性といった類上皮肉腫としての性格をよく保持しており、*in vitro*, *in vivo* で継代可能で *in vivo* において血腫形成までも再現した。さらに pathway 解析結果から、類上皮肉腫における HGF/c-MET signaling の重要性が示唆された。

#### E. 結論

我々はこれまでに報告のない血管腫様類上皮肉腫細胞株を樹立した。*in vitro*, *in vivo* で連続的に実験可能な本細胞株は、類上皮肉腫の生物学的機能の解析、血腫の形成機構解明、新規分子標的治療薬の探索などを行うための有用なツールとなり得ると考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Imura Y, Yoshikawa H, et al.:

A novel angiomatoid epithelioid sarcoma cell line, Asra-EPS, forming tumors with large cysts containing hemorrhagic fluid *in vivo*  
BMC Research Notes, 6:305, 2013

Kudawara I, Yoshikawa H, et al.:

Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamide, doxorubicin, cisplatin and high-dose methotrexate in non-metastatic osteosarcoma of extremities: a phase II trial in Japan  
J Chemother, 25(1):41-8, 2013

Matsumura N, Yoshikawa H, et al.:

A case report of Hibernoma focusing on ultrasonographic analysis  
World J Med Surg Case Rep, 2;5-9, 2013

Nakanishi K, Yoshikawa H, et al.:

Transarterial embolization (TAE) of sacral giant cell Tumor (GCT) using spherical permanent embolic material superabsorbant polymer microsphere (SAP-MS)  
Springerplus, 2:666, 2013

Tanaka T, Yoshikawa H, et al.:

Dynamic analysis of lung metastasis by mouse osteosarcoma LM8.: VEGF is a candidate for anti-metastasis therapy  
Clin Exp Met, 30:369-79, 2013

Ueda T, Yoshikawa H, et al.:

Constrained total hip megaprosthesis for primary periacetabular tumors  
Clin Orthop, 471:741-9, 2013

Honda H, Yoshikawa H, et al.:

Bone tissue engineering with bone marrow-derived stromal cells integrated with concentrated growth factor in Rattus norvegicus calvaria defect model  
J Artif Organs, in press 2013

Omori S, Yoshikawa H, et al.:

Compartment syndrome of the arm caused by transcatheter angiography or angioplasty  
Orthopedics, 36(1):e121-e5, 2013

吉川秀樹:

骨・軟部腫瘍 臨床病態学 3 第 2 版  
スーベルヒロカワ出版, 63:179-92, 2013

吉川秀樹:

骨パジェット病  
ビスホスホネートエビデンスブック  
医薬ジャーナル社, 191-6, 2013

名井陽, 吉川秀樹:

『再生医療の現況と最前線』細胞・人工骨複合体による骨欠損補填治療法の開発  
整形・災害外科, 56:515-24, 2013

中紀文, 吉川秀樹:  
新規治療法開発を目指した骨軟部腫瘍(肉腫)細胞株  
パネルの作成  
臨床医のための最新整形外科, 8(2):147-50, 2013

## 2. 学会発表

Imura Y, Yoshikawa H, et al.:  
Antitumor effect of an mTOR inhibitor (RAD001)  
against epithelioid sarcoma cell lines  
17<sup>th</sup> General Meeting of International Society of Limb  
Salvage  
(2013.9.11-13 Bologna, Italy)

Yasui H, Yoshikawa H, et al.:  
Anti-tumor effect of an mTOR inhibitor, RAD001 to  
synovial sarcoma  
17<sup>th</sup> General Meeting of International Society of Limb  
Salvage  
(2013.9.11-13 Bologna, Italy)

Naka N, Yoshikawa H, et al.:  
Targeted strategy to treat synovial sarcoma  
8th combined Meeting of orthopaedic research societies  
(2013.10.13-16 Venice, Italy)

吉川秀樹:  
骨軟部腫瘍の誤診例  
北摂整形外科集談会  
(2013.2.1 豊中)

吉川秀樹:  
整形外科医が誤診しやすい骨軟部腫瘍  
骨軟部腫瘍 Expert Meeting  
(2013.5.1 東京)

吉川秀樹:  
歴史における日本の果たした役割-骨腫瘍  
第86回日本整形外科学会学術総会  
(2013.5.23-26 広島)

吉川秀樹:  
誤診例から学ぶ骨軟部腫瘍診断のピットフォール  
静岡脊椎脊髄腫瘍研究会  
(2013.6.20 浜松)

吉川秀樹:  
整形外科医が誤診しやすい骨軟部腫瘍  
骨と腫瘍について考える会  
(2013.7.3 那覇)

伊村慶紀, 吉川秀樹, 他:  
*in vivo*にて血腫形成を示す新規血管腫様類上皮肉  
腫細胞株の樹立  
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

王谷英達, 吉川秀樹, 他:  
新規淡明細胞肉腫株に対する抗血管新生阻害薬の  
治療効果  
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

濱田健一郎, 吉川秀樹, 他:  
Post radiation sarcoma の治療成績  
第46回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2013.7.11-12 東京)

安井広彦, 吉川秀樹, 他:  
滑膜肉腫に対する trabectedin (Yondelis; ET743)の有  
効性  
第28回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2013.10.17-18 千葉)

伊村慶紀, 吉川秀樹, 他:  
類上皮肉腫に対する mTOR 阻害剤 (RAD001) の効  
果  
第28回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2013.10.17-18 千葉)

王谷英達, 吉川秀樹, 他:  
ドキシサイクリン誘導系による融合遺伝子抑制ヒ  
ト滑膜肉腫細胞株の樹立  
第28回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2013.10.17-18 千葉)

吉川秀樹:  
誤診例から学ぶ骨軟部腫瘍診断のピットフォール  
第1回北海道整形外科ウィンターセミナー  
(2013.11.1 札幌)