

理学的検索が行われ、他の 17 例(65.4%)は、典型的な放射線学的所見、経過観察で良悪性を判断した。26 例中、良性病変は 14 例(53.8%)あり、内訳は、良性骨腫瘍や良性病変 6 例、肩関節周囲炎 2 例、骨折 2 例、神経鞘腫 2 例、変形性関節症 1 例、慢性骨髄増殖性疾患 1 例であった。悪性病変は 12 例(46.2%)で、内訳は骨髄腫 3 例、肺がん転移 2 例、肝がん、腎がん、尿膜管がん、黒色腫、悪性リンパ腫、原発不明腺がんの転移がそれぞれ 1 例、原発性軟部肉腫が 1 例であった。

病変の SUV_{max} 値

良性病変 14 例の SUV_{max} 値は平均 4.6 ± 3.3 、悪性病変 12 例では 7.3 ± 4.3 で有意差を認めた ($p < 0.05$)。

D. 考察

PET-CT では、骨折や炎症の治癒過程における肉芽組織や一部の良性骨軟部腫瘍では FDG 集積が亢進したり、逆に、偽陰性となる場合もあり、個々の病変における SUV_{max} 値の高低で良悪性を判定することは困難であるという問題がある。しかし、全身の評価が一度で行えることが大きな利点であり、PET-CT を検査に加えることによって、約 1/3 の症例で治療法が変更されたという報告もあるように、近年、腫瘍診断と治療方針決定に重要な役割を担ってきている。

PET-CT による全身評価では、原病に関連する病変のみならず、様々な予期しない骨軟部病変が指摘されることがあり、鑑別診断のためには、臨床経過や他の画像所見の検討などを含めた総合的な判断が必要となる。特に通常の CT では撮像範囲外となる四肢に病変が指摘されると、鑑別診断のため整形外科にコンサルトされる場合がある。

PET-CT によるがん検診では、1.4% (62/4283) の症例で予期しない骨軟部病変が指摘され、そのうち 1.6% (1/62) が悪性病変であったと報告されている。部位に関しては、6.5% (4/62) に四肢の病変が認められたとしている。骨軟部腫瘍は一般的に上腕・大腿に発生することが多い。上腕・大腿部は、通常の CT では撮像範囲外であるが、PET-CT による全身評価が多用されるようになると上腕・大腿の無症候性の骨軟部腫瘍が指摘されるケースも増加すると考えられる。

今回、当院で PET-CT が行われた症例のうち、整形外科へのコンサルトを要した骨軟部病変は 0.7% であり、これらの病変には多彩な疾患が含まれていた。平均 SUV_{max} 値は悪性病変で有意に高値を示したが、良性病変でも高い SUV_{max} 値を呈することが

あり、個々の病変の SUV_{max} 値のみで良悪性を診断することは困難であった。特に骨折、変形性関節症や肩関節周囲炎などの非腫瘍性病変や、神経鞘腫、一部の良性骨腫瘍でも高値を呈しており注意が必要である。しかし、他の画像検査の特徴的所見や経過観察から総合的に判断し、全体の 2/3 の症例では病理検索を行わずに臨床診断が可能であった。

PET-CT で指摘された骨軟部病変に対して治療方針確定のため病理学的検索が必要になることもあるが、骨軟部病変の PET-CT 所見における特徴を認識することで、必要のない生検や切除を回避できると考えられた。

E. 結論

他科疾患における PET-CT での全身評価によって、骨軟部病変が指摘され、整形外科にコンサルトされることがある。様々な骨軟部病変の PET-CT 所見における特徴を理解し、他の画像所見も含めた総合的な診断を行うことが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

小林宏人, 畠野宏史, 他:
指粘液嚢腫と指ガングリオン 非典型例の検討
新潟整形外科研究会会誌, 29:103-8, 2013

2. 学会発表

Hatano H, et al.:
Reconstruction of the Proximal Femur by Using a
Tumor Endoprosthesis with Ceramic Heads
17th General Meeting of International Society of Limb
Salvage
(2013.9.11-13 Bologna, Italy)

小林宏人, 畠野宏史, 他:
指粘液嚢腫と指ガングリオン 非典型例の検討
第 212 回新潟整形外科研究会 (2013.1.12 新潟)

畠野宏史, 他:
大腿骨近位部転移性骨腫瘍に対する大腿骨近位部
置換術後の予後および歩行機能からみた手術適応
第 86 回日本整形外科学会学術総会
(2013.5.23-26 広島)

梶野宏史, 他:

腫瘍用人工膝関節の使用機種と再置換における問題点

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)

生越章, 梶野宏史, 他:

脂肪系腫瘍の遺伝子異常と年齢・腫瘍径の関係 脂肪腫は先天性か

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)

有泉高志, 梶野宏史, 他:

右第 2 趾腫瘍の 1 例

第 20 回東北骨軟部腫瘍研究会 (2013.10.12 仙台)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究

研究分担者 吉田 行弘 日本大学医学部整形外科 講師

研究要旨 非円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性を確立するために、化学療法のプロトコールを作成し、世界的にも未だ確立していない標準的治療法を開発する目的で、多施設でその有効性を検討する。

A. 研究目的

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法のプロトコールの確立。

B. 研究方法

当施設および関連施設において経験する高悪性骨軟部腫瘍に対して、ADR、IFO、CDDPなどの化学療法を術前に行い、施行した化学療法の効果を日本整形外科学会の評価基準により評価し、さらに術後の切除標本より、その組織学的有効度を調査し、また長期的予後調査を行う。

（倫理面への配慮）

倫理的にはプロトコール要旨患者に配布し、承諾を得ている。

C. 研究結果

当施設において1994年から2013年までの間に経験した悪性軟部腫瘍のうち、平滑筋肉腫3例、脂肪肉腫2例、平滑筋肉腫3例、MFH2例、MPNST、横紋筋肉腫、血管上皮種、滑膜肉腫1例の計13例について上記の薬剤を使用したMAID療法を術前、術後に施行した。術前化学療法施行回数は1回から3回までであった。5例に術前放射線療法も追加した。術前化学療法施行の効果はそれぞれPR3例、PD1例、NC9例であった。切除標本は生存細胞が見られ、臨床的評価と同様であった。現在DOD4例、CDF9例であるが、長期的予後調査は経過観察期間が短いため評価は不可能である。さらに、滑膜肉腫3例、MFH1例の計4例の悪性軟部腫瘍に対しては、JCOG0304のプロトコールを使用した。滑膜肉腫の2例のみプロトコールを完了したが、他の2例は術前化学療法の段階で、患者の希望により断念し手術療法を行ない終了した。術前化学療法効果は、NC、PDがそれぞれ1例ずつPRは2例であった。3例は術後約5年であるが再発、転移はない。

D. 考察

高悪性度非円形細胞肉腫は一般にその頻度は少なく、一施設あたりの治療経験数はきわめて少なく、現時点では各施設が各々のプロトコールに沿った化学療法を行い、成績が一定していない。今回のpilot studyにより、一定のプロトコールに沿った術前化学療法で多数例の解析を行うことにより、世界的標準的治療法の指針が得られるものと考えられる。

E. 結論

ADRとIFOおよびCDPPは術前化学療法としての評価に値する有効な薬剤であり、今後のプロトコールに組み入れられるべき薬剤と考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

吉田行弘:

合併症を起こさない腫瘍型人工関節置換術のポイント

第1回名古屋結合組織腫瘍研究フォーラム
(2013.4.12 名古屋)

吉田行弘:

一般外来でよくみかける小児骨腫瘍について

第101回相模原市整形外科医会・第373回小児科医会合同学術講演

(2013.11.20 神奈川)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

浸潤性軟部肉腫における特徴的MRI所見
— 病理組織学的浸潤像との比較検討 —

研究分担者 高橋 満 静岡県立静岡がんセンター 副院長

研究要旨 浸潤性発育を示す軟部肉腫においては、40%の症例で造影 T1 強調像 (Gd) でみられる腫瘍周囲の信号変化領域を超えた浸潤性発育を示した。

一方、STIR では腫瘍周囲の高信号の範囲と浸潤範囲が強く相関したことから、R0 の切除を計画するうえで STIR が最も有用な基準となり得ると考えられた。

A. 研究目的

軟部肉腫の中には、腫瘍本体の外側に広範に浸潤性発育を示し、従来の広範切除縁設定の範囲を大きく超えた部位に腫瘍細胞が存在するものがある。こうした症例に対しては、画像所見にもとづく腫瘍進展範囲を計測して、個々に切除範囲を決定することが必須となる。本研究の目的は、MRI の STIR 像 (STIR) および造影 T1 強調像 (Gd) でみられる腫瘍周囲の信号変化に着目し、軟部肉腫の浸潤性の評価に際しての有用性を検討することである。

B. 研究方法

対象：2002 年から 2012 年の間に、当科で術前補助療法なしで切除手術を行った粘液線維肉腫(MFS) 17 例および未分化多形肉腫(UPS) 21 例の計 38 例である。性別は男性 22 例、女性 16 例で、年齢は中央値 72.5 歳(44-89 歳)。腫瘍の最大径は中央値 7.5cm(1-26cm)。発生部位は浅層 17 例、深層 18 例(筋間 6 例、筋肉内 12 例)、浅層から深層に及んだものが 3 例であった。

検討項目：各症例の切除標本で顕微鏡的浸潤範囲を計測し、術前 MRI の STIR および Gd それぞれにおける腫瘍周囲の高信号領域の範囲と比較することにより、腫瘍細胞の浸潤性と画像所見の関連について調査した。

(倫理面への配慮)

本研究には、個人を特定可能な情報は含まれない。また、個々の治療経過を提示することはない。

C. 研究結果

①病理組織学的切除縁評価：全症例 38 例の評価は、R0-negative (margin \geq 1mm) 23 例、R0- close (margin < 1mm) 6 例、R1-microscopic positive 9 例であった。

②再発の有無：経過観察期間は中央値 24 ヶ月(3-111

ヶ月)で、局所再発を認めたものが 7 例(MFS 3 例、UPS 4 例)、遠隔転移を認めたものが 10 例 (MFS 6 例、UPS 4 例) であった。

③MRI 画像所見の特徴： STIR が Gd と比較して広範囲に高信号領域を認めたものが 21 例。STIR, Gd 双方で同等の範囲に高信号を認めたものが 17 例。STIR よりも Gd が広範囲に高信号領域を呈していた症例はなかった。

④病理組織学的浸潤像との比較： STIR が Gd よりも広範囲であった 21 例(MFS 10 例、UPS 11 例)のうち、病理での腫瘍浸潤範囲と STIR 先進部が一致したものが 16 例(76%)、Gd での先進部と一致した症例が 5 例(24%)であった。

STIR と Gd で腫瘍周囲の高信号領域が同等であった 17 例 (MFS 7 例、UPS 10 例) では、15 例において画像と病理所見における腫瘍浸潤範囲が一致したが、2 例では画像所見の範囲を超えて腫瘍細胞の浸潤が認められた。

D. 考察

浸潤性軟部肉腫症例に対する切除を計画する際に、Gd の高信号領域のみをクリアするように設定した場合に R0 が得られるのは、今回の検討結果からは 20 例 (61%)で、顕微鏡的切除縁陽性例が多くなること示された。さらに、Gd の高信号領域先端から 3cm のマージンを設定して切除した場合でも、R0 が得られるのは 31 例(82%)に留まり、約 20% の症例で断端陽性となる可能性がある。一方、STIR の高信号領域を確実にクリアするように設定した場合には、38 例中 36 例で腫瘍浸潤範囲をクリアできており、R0 の切除縁が得られる確率は 95% となった。

STIR では腫瘍周囲の非腫瘍性の反応性浮腫変化や炎症が強調されるため、この領域を腫瘍浸潤範囲

とすると、一般的には過剰に見積もられる可能性が高い。しかし、浸潤性発育を示す軟部肉腫においては STIR の範囲と浸潤範囲が強く相関していることが示されたため、R0 の切除を計画するうえで STIR が最も有用な判断基準となり得ると考えられた。

E. 結論

浸潤性発育を示す軟部肉腫においては、STIR における腫瘍像周囲の高信号の領域と腫瘍浸潤の範囲が強く相関する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hosaka S, Takahashi M, et al.:

Solitary fibrous tumor in the pelvis: induced hypoglycemia associated with insulin-like growth factor II

J Orthop Sci, in press 2013

和佐潤志, 高橋満, 他:

臨床室 One bone forearm による再建を施行した橈骨遠位部発生骨肉腫の 1 例
整形外科, 64:1273-6, 2013

高橋満:

右大腿軟部肉腫の 1 例
骨軟部腫瘍治療, 4:9-11, 2013

片桐浩久, 高橋満, 他:

誌上シンポジウム 転移性骨腫瘍治療の進歩: 転移性骨腫瘍の予後因子と予後予測システム 単一施設における 808 例の解析結果
臨床整形外科, 48:649-55, 2013

村田秀樹, 高橋満, 他:

加温処理骨移植を用いた骨軟部腫瘍切除後の再建とその成績
臨床整形外科, 48:595-601, 2013

村田秀樹, 高橋満, 他:

上腕骨転移性骨腫瘍の病的骨折に対する術式選択の検討
整形外, 64:205-10, 2013

中島浩敦, 高橋満, 他:

加温処理骨を用いた骨盤悪性骨腫瘍切除後の再建とその成績
整形・災害外科, 56:97-101, 2013

2. 学会発表

高橋満, 他:

転移性骨腫瘍の骨・軟部腫瘍専門病院での治療法—放射線治療を受けた脊椎転移症例の予後—
第 86 回日本整形外科学会学術総会
(2013.5.23-26 広島)

片桐浩久, 高橋満, 他:

切除不能肉腫に対する治療戦略
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)

高橋満, 他:

多発骨病変のみが進行した原発不明悪性腫瘍症例の経過
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)

村田秀樹, 高橋満, 他:

小円形細胞肉腫(Ewing 肉腫ファミリー腫瘍・横紋筋肉腫)のリスク別治療成績
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)

山田健志, 高橋満, 他:

高リスク小円形細胞肉腫に対する大量化学療法への適応と限界
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)

和佐潤志, 高橋満, 他:

初診時肺転移を伴った右上腕部悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)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)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

骨軟部腫瘍における病理診断の精度管理に関する研究

研究分担者 野島 孝之 金沢医科大学臨床病理学 教授

研究要旨 骨軟部腫瘍は病理診断に難渋することが多い。近年、免疫組織化学及び分子生物学の技術的進歩により、骨軟部腫瘍の解析が飛躍的に進んでいる。今回、高分化型、脱分化型、粘液・円形細胞型脂肪肉腫の各亜型について、MDM2、CDK4を免疫組織学的に検討、また、FISH法にてMDM2、DDIT3の解析を加えた。その結果、免疫組織学的に高分化型及び脱分化型脂肪肉腫では、MDM2、CDK4は多くの症例で腫瘍細胞の核に共陽性所見を示した。また、MDM2のFISH法は免疫染色の結果よりも感度において優れていた。粘液・円形細胞型脂肪肉腫では、全例においてDDIT3のFISH法にてsplitが観察された。高分化型脂肪肉腫は脂肪腫との組織学的な鑑別において、また、脱分化型、粘液・円形細胞型脂肪肉腫は、未分化多形肉腫、粘液線維肉腫やその他の軟部腫瘍と鑑別が必要であるが、免疫組織学的なMDM2、CDK4の発現、FISH法によるMDM2の増幅、及び、FISH法によるDDIT3のsplitの存在は、脂肪肉腫の亜型の鑑別診断に非常に有効であることを示唆していた。

A. 研究目的

骨軟部腫瘍の病理学的組織診断は、腫瘍の種類が多く、組織分類が多岐にわたり、複雑で、発生頻度が比較的低く、病理医が熟達することが難しい、また、その補助手技として、免疫組織化学の結果をどのように診断にむすびつけてよいのか判断に悩むことも多い。一方、骨軟部腫瘍の遺伝子解析では、異なる2つの遺伝子が部分的に結合し、正常とは異なるDNA配列により異常な蛋白を産生し、腫瘍が発生する転座型の遺伝子異常が多く報告されている。骨軟部腫瘍における免疫組織化学による特異的な抗原や遺伝子異常の検出は、組織診断への応用を可能にするものである。しかし、特異的な抗体や遺伝子異常が確認されていない腫瘍も多い。がんの臨床研究を行うに当たって、正確な病理組織診断、悪性度の客観的な標準化は標準治療を確立するために欠かせない重要な基盤である。

B. 研究方法

高分化型脂肪肉腫とその高悪性度化した脱分化型脂肪肉腫では、12q13-15の増幅がみられ、この領域にコードされるMDM2とCDK4が共増幅し、そのタンパク質であるMDM2とCDK4が免疫組織学的に共陽性を示す。高分化型、脱分化型、粘液・円形細胞型脂肪肉腫の各亜型について、免疫組織学的にMDM2とCDK4の発現を検討した。脂肪肉腫の亜型である粘液・円形細胞型脂肪肉腫はDDIT3の

FISH法で、splitの有無を解析した。

C. 研究結果

30例の脂肪肉腫および脂肪肉腫と鑑別を要する未分化多形肉腫、粘液線維肉腫、平滑筋肉腫、低悪性度線維粘液肉腫、紡錘形・多形脂肪腫、線維脂肪腫、筋肉内脂肪腫を検索した。8例の高分化型および3例の脱分化型脂肪肉腫では、全例にMDM2あるいはCDK4が核に陽性を示し、うち6例は共陽性をみた。多くの症例でMDM2よりもCDK4の核陽性所見が目立ったが、切片上数個の核にしか陽性を得られない症例もあった。5例の粘液・円形細胞型脂肪肉腫ではMDM2、CDK4ともに陰性であった。1例の筋肉内脂肪腫ではMDM2が陽性を示したが、良性腫瘍であるその他の脂肪腫では全て陰性であった。1例の粘液線維肉腫でMDM2のみ陽性、2例の未分化多形肉腫にMDM2、CDK4の共陽性所見を認めた。Ooi等との多数症例による高分化型脂肪肉腫のMDM2の検討では、FISH法によるMDM2の増幅を確認した49例の高分化型脂肪肉腫で、免疫組織学的にMDM2陽性はわずか10例（20.4%）であった（Int J Clin Exp Pathol, 2013）。粘液・円形細胞型脂肪肉腫では、5例ともにFISH法でDDIT3のsplitを認めた。うち2例にEWS-DDIT3の融合遺伝子の存在を示唆するEWSのsplitがみられた。

D. 考察

これらの結果は、高分化型及び脱分化型脂肪肉腫の診断に MDM2 と CDK4 の核の共陽性所見が有用であり、免疫組織学的に MDM2 が陰性の場合でも、FISH 法による MDM2 の増幅の確認が望まれることを示唆している。2 例の未分化多形肉腫に MDM2、CDK4 の共陽性像をみたが、これらの症例は四肢軟部発生であり、高分化型脂肪肉腫の成分をまじえていなかった。しかし、高分化型の成分が消失し、脱分化成分が 100% を占めた可能性も考えられる。

E. 結論

脂肪肉腫の亜型診断として、免疫組織学的な MDM2、CDK4 の共発現像と MDM2 の FISH 法による増幅像は、高分化型脂肪肉腫、脱分化型脂肪肉腫の診断に極めて有用となる。また、粘液・円形細胞型脂肪肉腫では FISH 法による DDIT3 の split の存在が確定診断となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kimura H, Nojima T, et al.:

Utility of fluorescence in situ hybridization to detect MDM2 amplification in liposarcoma and their morphological mimics

Int J Clin Exp Pathol, 6:1306-16, 2013

Mizuno T, Nojima T, et al.:

Spontaneous remission of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly

Case Rep Oncol, 15:269-74, 2013

Hayashi K, Nojima T, et al.:

Diagnosis and treatment of low-grade osteosarcoma: Experience with nine cases

Int J Clin Oncol, in press 2013

Fukui K, Nojima T, et al.:

Localized pigmented villonodular synovitis of the hip: Sudden-onset pain caused by torsion of the tumor pedicle

Case Reports in Orthopedics, in press 2013

Yamamoto H, Nojima T, et al.:

Adult mesenchymal hamartoma of the chest wall: Report of a case

Ann Thorac Cardiovasc Surg, in press 2013

Niimi R, Nojima T, et al.:

Ewing's sarcoma with an uncommon clinical course: A case report

Oncology Letters, 6:9-12, 2013

中田聡子, 野島孝之, 他:

小児の上咽頭から採取された脊索腫の 1 例
日本臨床細胞学会雑誌, 52:602-3, 2013

2. 学会発表

野島孝之:

軟部腫瘍。紡錘形細胞性腫瘍の病理

第 3 回鳥羽病理セミナー(2013.2.10-11 鳥羽)

野島孝之:

骨軟部腫瘍の病理診断における免疫組織化学の有用性

第 2 回神戸免疫組織診断セミナー
(2013.5.11-12 神戸)

黒瀬望, 野島孝之, 他:

軟骨分化を伴った悪性黒色腫の 1 例

第 102 回日本病理学会総会

(2013.6.6-8 札幌)

湊宏, 野島孝之, 他:

反応性中皮と悪性中皮腫における ATBF1 の核細胞質発現: 免疫組織化学的検討

第 102 回日本病理学会総会

(2013.6.6-8 札幌)

福島万奈, 野島孝之, 他:

腫瘍性骨軟化症 3 例の免疫組織化学的検討

第 102 回日本病理学会総会

(2013.6.6-8 札幌)

黒瀬望, 野島孝之, 他:

髄膜に発生した Rosai-Dorfman 病の 1 例

第 71 回日本病理学会中部支部交見会

(2013.7.13-14 福井)

中田聡子, 野島孝之, 他:

心タンポナーデで発症した肺動脈内膜肉腫の 1 剖検例

第 58 回日本病理学会秋期特別総会

(2013.11.22-23 名古屋)

野島孝之:

骨軟部腫瘍の病理診断のポイントと今後の展望

第7回金沢骨軟部腫瘍セミナー

(2013.12.14 金沢)

中田聡子, 野島孝之, 他:

頭皮に発生した類上皮血管肉腫の1例

第72回日本病理学会中部支部交見会

(2013.12.21 名古屋)

福田華子, 野島孝之, 他:

NF1に合併した desmoplastic melanoma の1例

第72回日本病理学会中部支部交見会

(2013.12.21 名古屋)

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

非円形細胞悪性軟部腫瘍における AKT/mTOR および STAT3 シグナル経路の治療標的としての可能性に関する研究

研究分担者 小田 義直 九州大学大学院医学研究院形態機能病理 教授

研究要旨 非円形細胞悪性軟部腫瘍である滑膜肉腫および孤立性線維性腫瘍における Akt/mTOR pathway、孤立性線維性腫瘍におけるチロシンキナーゼ受容体の発現・リン酸化状況と予後を含めた臨床病理学的因子との比較を行った。滑膜肉腫 112 例において 40-80%の症例で Akt/mTOR pathway の因子である Akt, mTOR, S6, 4E-BP1 の活性化が認められ、これらの活性化は核分裂像の多さ、壊死範囲および予後不良と相関していた。孤立性線維性腫瘍 66 例の解析では 50-80%の症例において Akt, mTOR, S6, p70S6K, 4E-BP1 の活性化が認められ、mTOR のリン酸化は組織学的悪性所見と相関があった。孤立性線維性腫瘍におけるチロシンキナーゼ受容体のリン酸化の解析では、チロシンキナーゼ受容体である PDGFR α , PDGFR β , IGF-1R のリン酸化と Akt のリン酸化に有意な相関が見られた。以上より Akt/mTOR pathway は滑膜肉腫と孤立性線維性腫瘍の双方において治療標的となりうることが示唆された。

A. 研究目的

軟部悪性腫瘍はまれな腫瘍であるが、その中でも悪性円形細胞の形態を有する腫瘍（Ewing 肉腫、横紋筋肉腫）ではキメラ遺伝子などの分子生物学的な病態の解明が進み、化学療法などを組み合わせた集学的治療で好成績をあげている。しかし、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、滑膜肉腫、孤立性線維性腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、悪性線維性組織球腫、脂肪肉腫、線維肉腫、類上皮肉腫などの非円形細胞悪性軟部腫瘍においては、発生機序の解明や有効な治療法の確立は未だ進んでおらず、外科的切除が行われているものの一旦再発・転移を来した場合は有効な薬物療法がなく依然予後不良である。これまでに非円形細胞悪性軟部腫瘍である平滑筋肉腫と悪性末梢神経鞘腫瘍における主なシグナル伝達系経路である AKT-mTOR pathway における分子発現を系統的、網羅的に検索を行い病態への関与を調査し、AKT-mTOR pathway が治療標的となりうることを報告した。本研究では、滑膜肉腫と孤立性線維性腫瘍における AKT-mTOR pathway の分子発現、病態への関与を調査し、治療標的としての可能性について検討を行う。

B. 研究方法

1) 滑膜肉腫：112 例の滑膜肉腫を対象とした。これらの患者より得られたホルマリン固定パラフィン包埋標本 129 検体について Akt/mTOR 経路上にある

Akt, mTOR, 4E-BP1, S6 に対するリン酸化特異的抗体を用いて免疫染色を行った。また、凍結標本 24 検体より抽出したタンパクについて Akt, mTOR, 4E-BP1, S6 に対する western blotting を施行した。さらに、35 例より得られた DNA に対してシーケンス解析を行い *PI3KCA* および *Akt1* 遺伝子変異を検索した。

2) 孤立性線維性腫瘍：66 例について Akt-mTOR pathway 関連タンパク（Akt, mTOR, 4E-BP1, S6RP）および RTK（PDGFR α , PDGFR β , c-met, IGF-1R）の発現およびリン酸化、RTK のリガンド（PDGF-B, HGF α , IGF-1, IGF-2）の発現を免疫組織化学的に検討し、臨床病理学的事項および解析したタンパク同士の比較検討を行った。また、タンパクのリン酸化については凍結標本を用いて Western blot を行い、免疫組織化学の結果と比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は九州大学医学研究院倫理委員会にて承認され、個人情報情報を削除した臨床病理データとの比較を解析した後ろ向き研究であり、研究による患者への不利益は発生しないと考えられる。患者の個人情報保護の徹底に努めた。

C. 研究結果

滑膜肉腫における Akt, mTOR, 4E-BP1, S6 の各リン酸化タンパクの陽性率はそれぞれ 76.5%, 67.6%, 60.0%, 41.9%であった。それぞれの陽性は互いに相

関していた。pmTOR および p4E-BP1 陽性例は核分裂像が多い傾向にあり、p4E-BP1 陽性例は壊死範囲が広い傾向にあった。pmTOR および p4E-BP1 陽性は予後不良因子でもあった。Western blotting では腫瘍組織において正常組織よりも強い Akt, mTOR, S6 のリン酸化を認めた。解析した凍結検体 35 例において、PI3KCA および Akt1 遺伝子変異は見つからなかった。

孤立性線維性腫瘍において 50-80%において Akt, mTOR, 4E-BP1, S6RP のリン酸化が見られた。各タンパクのリン酸化は互いに有意な相関を有し、Akt-mTOR 系が活性化されていることが示唆された。PDGFR α , PDGFR β , c-met, IGF-1R β のリン酸化はそれぞれ 39, 52, 37.8, 16.6%の症例に見られ、PDGFR α , PDGFR β , IGF-1R β のリン酸化と Akt のリン酸化に有意な相関が見られた。PDGF-B と PDGFR β , HGF α と c-met, IGF-1 および IGF-2 と IGF-1R α の共発現をそれぞれ p-PDGFR β , p-c-met, p-IGF-1R β の陽性と比較し、有意な相関を得た。Akt-mTOR 系および RTK の活性化は再発・転移との関連は明らかでなかったが、mTOR のリン酸化は組織学的悪性所見と相関があった。免疫組織化学の結果は Western blot で得られた結果と概ね一致した。

D. 考察

滑膜肉腫においては Akt/mTOR pathway の活性化が予後不良因子となり腫瘍進展の大きな役割を演じていた。他の悪性腫瘍で報告されているような AKT1, PIK3CA 遺伝子異常は滑膜肉腫における Akt/mTOR pathway の活性化の主因にはなっていないと考えられた。孤立性線維性腫瘍では Akt/mTOR pathway の活性化が組織学的悪性度と関連があり滑膜肉腫同様に腫瘍進展に寄与していると考えられた。また複数種類のチロシンキナーゼ受容体の活性化がおり、その下流にシグナルが伝達されている可能性が示唆された。

E. 結論

滑膜肉腫において Akt/mTOR pathway は高率に活性化しておりこの pathway の活性化は予後不良因子であることより治療標的となり得ることが示唆された。孤立性線維性腫瘍において Akt/mTOR pathway が活性化しており、mTOR のリン酸化が組織学的悪性度と関連を認めたことから、mTOR 阻害剤が治療選択肢としてあげられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kohashi K, Oda Y, et al.:

Glypican 3 expression in tumors with loss of SMARCB1/INI1 protein expression
Hum Pathol, 44(4):526-33, 2013

Yamamoto H, Oda Y, et al.:

Fascin-1 overexpression and miR-133b down-regulation in the progression of gastrointestinal stromal tumor
Mod Pathol, 26(4):563-71, 2013

Setsu N, Oda Y, et al.:

Prognostic impact of the activation status of Akt/mTOR pathway in synovial sarcoma
Cancer, 119(19):3504-13, 2013

Yamamoto H, Oda Y, et al.:

Clinicopathological features of primary leiomyosarcoma of the gastrointestinal tract after recognition of gastrointestinal stromal tumor
Histopathology, 63(2):194-207, 2013

Dobashi Y, Oda Y, et al.:

Significance of Akt activation and AKT gene increases in bone and soft tissue tumors
Hum Pathol, 45(1):127-36, 2014

Takahashi Y, Oda Y, et al.:

Activation of the Akt/mTOR pathway in myxofibrosarcomas
Hum Pathol, in press 2013

Yamada Y, Oda Y, et al.:

Activation of Akt-mTOR pathway and receptor tyrosin kinase in solitary fibrous tumors
Cancer, in press 2013

Kohashi K, Oda Y, et al.:

Differential microRNA expression profiles between malignant rhabdoid tumor and epithelioid sarcoma: miR193a-5p is suggested to down regulate SMARCB1/INI1 mRNA expression
Mod Pathol, in press 2013

Endo M, Oda Y, et al.:
Ossifying fibromyxoid tumor presenting EP400-PHF1 fusion gene
Hum Pathol, 44(11):2603-8, 2013

Endo M, Oda Y, et al.:
Conventional spindle cell type malignant peripheral nerve sheath tumor arising in a sporadic schwannoma
Hum Pathol, 44(12):2845-8, 2013

Okano S, Oda Y, et al.:
Dedifferentiated liposarcoma of a spermatic cord with a hemangioendothelioma-like component: A case report and review of the literature
Pathol Res Pract, 209(9):596-604, 2013

Fujioka M, Oda Y, et al.:
Cutaneous malignant rhabdoid tumor in the palm of an adult
Rare Tumors, 5(13):12, 2013

新野大介, 小田義直, 他:
陰嚢内に生じた粘液型脂肪肉腫の1例
診断病理, 30(2):150-3, 2013

高橋祐介, 小田義直, 他:
肺転移を生じた軟部原発 malignant mixed tumor/myoepithelioma の1例
診断病理, 30(2):154-7, 2013

小田義直, 他:
肉腫と融合遺伝子
特集: 固形腫瘍と融合遺伝子
細胞, 45(6): 22-5, 2013

2. 学会発表

Oda Y:
Immunohistochemistry in mesenchymal tumors- An update. Recent advances in soft tissue and bone pathology
Companion meeting: International society of bone and soft tissue pathology
102nd USCAP Annual Meeting
(2013.3.2-8 Baltimore, USA)

Kohashi K, Oda Y, et al.:
Akt-mTOR pathway activation analysis in re-classified pediatric SMARCB1/INI1-deficient tumor
102nd USCAP Annual Meeting
(2013.3.2-8 Baltimore, USA)

Yamamoto H, Oda Y, et al.:
Fascin-1 overexpression and miR-133b down-regulation in the progression of gastrointestinal stromal tumor
102nd USCAP Annual Meeting
(2013.3.2-8 Baltimore, USA)

Oda Y:
Molecular alterations in osteosarcoma and fibro-osseous lesions
Bone and soft tissue tumor pathology
The 8th Asia Pacific IAP Congress
(2013.9.7 Busan, Korea)

Oda Y:
SMARCB1/INI1 deficient tumors
45th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP)
(2013.9.25-28 Hong Kong, China)

Maekawa A, Oda Y:
Dedifferentiated solitary fibrous tumor/ Anaplastic hemangiopericytoma General Pathology
The 13th Korean-Japanese Conjoint Slide Conference of International Academy of Pathology (IAP)
(2013.12.6-7 Beppu, Japan)

Iura K, Oda Y, et al.:
Malignant myoepithelial tumor
The 13th Korean-Japanese Conjoint Slide Conference of International Academy of Pathology (IAP)
(2013.12.6-7 Beppu, Japan)

畑野美穂子, 小田義直, 他:
Ewing 肉腫における cadherin-11 の発現と臨床成績の相関
第 86 回日本整形外科学会学術総会
(2013.5.23-26 広島)

薛宇孝, 小田義直, 他:

滑膜肉腫における Akt/mTOR 経路の活性化と臨床病理学的背景の検討

第 86 回日本整形外科学会学術総会
(2013.5.23-26 広島)

孝橋賢一, 小田義直, 他:

小児軟部腫瘍のゲノミクス
骨軟部腫瘍分子病理学の新展開

第 102 回日本病理学会総会 (2013.6.6-8 札幌)

高木雄三, 小田義直, 他:

気管原発性横紋筋肉腫の一例

第 102 回日本病理学会総会 (2013.6.6-8 札幌)

山元英崇, 小田義直, 他:

分子病理学的予後因子と FNCLCC grading system
の比較

軟部肉腫の病理学的悪性度評価 ; FNCLCC grading
system と分子病理学的予後因子

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)

遠藤誠, 小田義直, 他:

間葉系腫瘍における activating transcription factor2 の
発現

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)

孝橋賢一, 小田義直, 他:

類上皮肉腫における Akt/mTOR 経路関連蛋白の発
現検討

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)

久田正昭, 小田義直, 他:

横紋筋肉腫における FOXM1 発現の検討

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)

遠藤誠, 小田義直, 他:

Ossifying fibromyxoid tumor における t(6;12)相互転座
と EP400-PHF1 融合遺伝子

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)

遠藤誠, 小田義直, 他:

MCL1 and BCL2 expressions in mesenchymal tumors –
Which tumor is the best candidate for navitoclax
therapy?

第 72 回日本癌学会学術総会
(2013.10.3-5 横浜)

土橋洋, 小田義直, 他:

Significance of Akt activation and AKT gene gains in
bone and soft tissue tumors

第 72 回日本癌学会学術総会
(2013.10.3-5 横浜)

山田裕一, 小田義直, 他:

Activation of Akt-mTOR pathway and receptor tyrosine
kinase in solitary fibrous tumors

第 72 回日本癌学会学術総会
(2013.10.3-5 横浜)

遠藤誠, 小田義直, 他:

悪性末梢神経鞘腫瘍細胞株における mTOR 阻害薬
everolimus の抗腫瘍効果

第 28 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2013.10.17-18 千葉)

宇野大輔, 小田義直, 他:

鼠径リンパ節に発生した組織球性肉腫の 1 例

第 52 回日本臨床細胞学会秋期大会
(2013.11.2-3 大阪)

孝橋賢一, 小田義直, 他:

小児軟部腫瘍

第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会
(2013.11.29-12.1 福岡)

Kuda M, Oda Y, 他:

Forkhead box M1 expression in rhabdomyosarcoma

第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会
(2013.11.29-12.1 福岡)

Miyoshi K, Oda Y, 他:

Expression of glypican 3 in malignant small round cell
tumors

第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会
(2013.11.29-12.1 福岡)

小田義直:

病理診断による腫瘍の悪性度評価

第 19 回別府医療センターがん治療セミナー
(2013.12.5 別府)

小田義直:

軟部腫瘍の病理と臨床像—軟部腫瘍の診断と治療

熊本大学医学部附属病院平成 25 年度がん診療連携
拠点病院機能強化事業講演会

(2013.12.13 熊本)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

悪性骨軟部腫瘍の標準治療確立に関する病理学的検討

研究分担者 蛭田 啓之 東邦大学医療センター佐倉病院病院病理部 准教授

研究要旨 術前治療の効果や切除縁を病理組織学的に検討することは、治療の良否を評価し、治療法の選択、予後の予測に関与する。さらに組織像・肉眼および画像所見を比較検討することにより、より有用な術前治療効果判定基準の設定や、画像評価・切除縁設定が可能となり、治療法の確立や予後の改善につながるものと考えられる。

A. 研究目的

悪性腫瘍における術前治療の効果判定や手術検体の切除縁評価は、骨・軟部領域においても重要であるが、病理組織学的に十分な評価がなされているとは言えない。以下の2つについて、昨年度より引き続き検討する。

1. 術前治療効果の組織学的評価法の確立
悪性骨腫瘍取扱い規約では組織学的治療効果判定基準（JOA 基準）があるが、判定者によるばらつきがあり、実際の治療効果が十分に評価されないなど、予後との関連性についても問題がある。悪性軟部腫瘍取扱い規約では、組織学的効果判定基準は定められていない。評価者間での不一致を生じにくい有用な組織学的効果判定基準について検討し、基準の妥当性を明らかにする。

2. 浸潤型軟部肉腫の組織診断と切除縁評価
本邦では日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会による切除縁評価法や治癒的広範切除法の概念が普及して、局所再発率および予後の改善、切除縁の縮小がもたらされた。しかし、画像や肉眼による評価を著しく超える浸潤性発育を示す症例もあり、再発率・予後に影響を及ぼしている。浸潤性発育を示す腫瘍の組織診断、浸潤の組織学的特徴と切除縁との関係を検討する。

B. 研究方法

1. 悪性骨腫瘍については、術前化学療法のみを行い、局所治療のない MONO 骨肉腫で、少なくとも腫瘍最大割面の組織標本のある初回切除例を対象とした。日本臨床腫瘍研究グループの骨軟部腫瘍グループで提案されている新基準（JCOG 基準）のほか、従来から用いられている JOA 基準・がん研整形外科基準による組織学的効果判定と予後との関連性を検討、比較する。悪性軟部腫瘍においては、他臓器の固形がんの効果判定基準を参考に、評価法・組

織学的効果判定基準について検討する。それぞれにおいて症例の追加・蓄積を行い、評価法・基準の精度向上を図る。

2. 浸潤性発育は松本らの定義、すなわち 1) 画像あるいは切除材料の肉眼所見における腫瘍境界から組織学的には 1.5cm 以上浸潤している場合、2) 肉眼的あるいは画像的に正常に見える腫瘍周囲の筋膜などのバリアを貫通している場合を、浸潤例とし、MONO の初回手術例で、少なくとも直交する2つの全割面で組織学的検索可能な症例を対象とした。組織学的に浸潤様式と距離、バリアとの関係などを検討し、切除縁における肉眼評価・画像所見との比較を行う。

（倫理面への配慮）

後方視野的な研究であり、対象者から書面による同意はとっていないが、本研究は病理組織と一般的な画像検査情報を用いており、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、個人情報削除した臨床データで解析されており、この点においても十分な配慮がなされている。

C. 研究結果

1. 骨肉腫では化学療法後も腫瘍の範囲・元のサイズが比較的明瞭で、効果領域の割合を出しやすい。腫瘍細胞の残存領域でも細胞密度の減少を換算して評価に加えれば、予後と有意な相関が得られ、JCOG 基準の妥当性が窺われた。さらに症例を加え、検討中である。悪性軟部腫瘍においては化療による腫瘍の消失・縮小がある一方で、腫瘍産生基質の有無と残存などにより、効果領域の割合を判断しにくい。組織型・組織像の多彩性が評価や判定基準の策定を難しくしている。引き続き、症例の蓄積および評価・判定基準を検討する。

2. 粘液線維肉腫やいわゆる MFH などで浸潤性発育を示す症例が多い。組織学的に腫瘍浸潤は、皮下

では脂肪の線維性中隔や浅層筋膜に沿って、筋肉内や筋間では固有筋膜や筋線維束間の線維性組織に沿った発育を示す傾向とともに、判断の非常に難しい症例が確認された。このように筋線維やバリアに沿う縦方向・水平方向への発育が多いが、バリアの貫通や筋線維間の横方向への発育なども認められ、ともに最大4cm以上(バリアは距離に換算)の浸潤を示す症例も存在した。さらに、症例の蓄積を行い、検討中である。

D. 考察

1. 骨肉腫の術前治療の組織学的効果判定基準において、評価者較差が少なく、有意性をもたせるには、細胞密度の減少を評価に加えることが重要で、臨床像を考慮するなど、実際の効果をより正確に評価する基準が必要である。症例の蓄積と解析により有用な基準が策定できるものと思われる。

2. 浸潤型肉腫では、画像所見や肉眼的切除縁評価と異なることも多い。追加治療の要否や、再発・予後の改善のためには、組織学的に腫瘍の発育態度、切除縁を正確に確認することが重要である。腫瘍浸潤と反応性の線維芽細胞との区別が問題となる場合もあり、さらに症例を蓄積し、肉眼評価や画像との対比により、今後の切除縁設定や局所根治性、画像診断の向上の一助になるとと思われる。

E. 結論

骨・軟部領域の腫瘍は種類が多く、未だに分類の変遷がある一方で、症例数が少なく、診断や治療に難渋することもしばしば経験される。個々の症例の正確な組織診断と評価が重要で、そのような症例を蓄積・解析することにより、術前治療や切除縁設定など治療法の確立、予後の改善につながるものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

蛭田啓之, 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

中山書店, 東京, 356-63, 2013

笹井大督, 蛭田啓之, 他:

悪性の骨形成腫瘍, 表在性骨肉腫

癌診療指針のための病理診断プラクティス

骨・軟部腫瘍

中山書店, 東京, 91-102, 2013

蛭田啓之, 他:

骨肉腫の治療効果判定と問題点
病理と臨床, 32 (2):156-60, 2014

2. 学会発表

蛭田啓之, 他:

腫瘍性骨軟化症の2例

第102回日本病理学会総会 (2013.6.6-8 札幌)

蛭田啓之, 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)

蛭田啓之, 他:

Phosphaturic mesenchymal tumor の2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)

相羽陽介, 蛭田啓之, 他:

右大伏在静脈より発生した平滑筋肉腫の1例

第25回日本骨軟部放射線研究会

(2014.1.24-25 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

後腹膜異型脂肪腫様腫瘍、脱分化脂肪肉腫鑑別診断での MDM2 遺伝子増幅発現に関する臨床診断への応用

研究分担者 山口 岳彦 自治医科大学人体病理学部門 准教授

研究要旨 異型脂肪腫様腫瘍では、第 12 染色体の ring chromosome や giant marker chromosome に起因する MDM2 遺伝子や CDK4 遺伝子が異常増幅していることが知られている。異型脂肪腫様腫瘍から生じる脱分化脂肪肉腫でも同様の異常がみられる。そこで、脂肪性腫瘍や後腹膜腫瘍において、MDM2 や CDK4 に対する免疫染色や MDM2 を標識した probe を用いた FISH を行い鑑別診断を試み、それらの有用性を検討した。

A. 研究目的

後腹膜は、異型脂肪腫様腫瘍 (atypical lipomatous tumor) や脱分化脂肪肉腫 (dedifferentiated liposarcoma) の好発部位である。異型脂肪腫様腫瘍は正常脂肪組織や脂肪腫に類似し、脱分化腫瘍はその多彩な組織所見故診断が困難なことが多い。そこで、後腹膜腫瘍から採取した組織に対し MDM2 や CDK4 の免疫染色、MDM2 遺伝子に対する probe を用いた FISH を行い、診断の有用性について評価した。

B. 研究方法

2013 年度にコンサルテーションにより診断した後腹膜、腸間膜、傍精巣に生じた軟部腫瘍 6 例に対し、MDM2 (Santa Cruz, sc-965, USA), CDK4 抗体 (Santa Cruz, sc-23890, USA) に対する免疫染色と、必要に応じて MDM2 遺伝子に対する probe (Vysis, IN15-20, USA) を用いた FISH を行った。対象症例は 41~69 歳 (平均 58 歳)、男性 3 例女性 3 例。最終診断は異型脂肪腫様腫瘍 2 例、脱分化脂肪肉腫 2 例、平滑筋肉腫 (leiomyosarcoma) 1 例、デスマイド型線維腫症 (desmoid-type fibromatosis) 1 例であった。

(倫理面への配慮)

対象切片を匿名化後、免疫染色あるいは FISH を行った。

C. 研究結果

免疫染色では、異型脂肪腫様腫瘍 2 例は MDM2, CDK4 陽性、脱分化脂肪肉腫の 1 例は MDM2, CDK4 陽性、もう 1 例は MDM2, CDK4 陰性 (陽性例に同時にみられた異型脂肪腫様腫瘍成分は MDM2, CDK4 陰性)、平滑筋肉腫 デスマイド型線維腫症は MDM2, CDK4 陰性であった。FISH は脱分化脂肪肉

腫 2 例、平滑筋肉腫 1 例に対し行い、脱分化脂肪肉腫 2 例では MDM2 遺伝子の有意な増幅が確認され、平滑筋肉腫では増幅を認めなかった。

D. 考察

異型脂肪腫様腫瘍では、第 12 染色体の ring chromosome や giant marker chromosome に起因する MDM2 遺伝子や CDK4 遺伝子が異常増幅していることが知られており、異型脂肪腫様腫瘍から生じる脱分化脂肪肉腫 (dedifferentiated liposarcoma) でも同様の異常を認める。典型的な組織所見を示す例ではあまり問題とならないが、異型脂肪腫様腫瘍は正常脂肪組織や脂肪腫に類似し、脱分化腫瘍はしばしば多彩な分化像を示すため、平滑筋肉腫・横紋筋肉腫・骨肉腫・血管肉腫・粘液線維肉腫などの鑑別を要する。脱分化脂肪肉腫の 5 年生存率は 60~70% であり、他の原発性後腹膜悪性腫瘍に比べ予後がよいこともあるため、脱分化脂肪肉腫と正確に診断することには意義がある。先行する異型脂肪腫様腫瘍が同定されていればその診断は困難ではないが、同定されていないことも多く診断にしばしば難渋する。本研究では、異型脂肪腫様腫瘍や脱分化脂肪肉腫では MDM2, CDK4 抗体に対する免疫染色が偽陰性を示すことがあるものの、陽性所見はその診断に有用と考えられる。MDM2 遺伝子に対する probe を用いた FISH では、免疫染色陰性例の脱分化脂肪肉腫にも MDM2 遺伝子増幅が証明され、平滑筋肉腫では脱分化脂肪肉腫の可能性を否定するのに有用であった。

E. 結論

後腹膜異型脂肪腫様腫瘍や脱分化脂肪肉腫での MDM2 や CDK4 に対する抗体を用いた免疫染色は、時に偽陰性を示すことがあるもの、その陽性所見は

有用である。MDM2 遺伝子に対する probe を用いた FISH は、1 回の検査当たりの費用が手間がかかるものの、その信頼性は極めて高い。今回の結果を踏まえ、後腹膜腫瘍診断時には、MDM2 や CDK4 に対する抗体を用いた免疫染色をほぼルーチンで行い、期待したあるいは予想された染色結果が得られなかった時には FISH を行うことにより、費用を抑えながら質の高い診断が可能になると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

山口岳彦:

脱分化脂肪肉腫

画像診断, 34:102-3, 2014

2. 学会発表

山口岳彦:

後腹膜の粘液性あるいは多形肉腫

第 202 回関東骨軟部腫瘍研究会

(2012.5 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

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
松峯昭彦, 他	軟部肉腫に対する アクリジンオレンジ療法	平澤泰介 三浪明男 戸山芳昭	先端医療シリーズ44 臨床医のための最新整形外科	先端医療技術研究所	東京	2013	174-6
森井健司	原発性悪性骨腫瘍 (骨肉腫、他)	福井次矢 高木誠 小室一成	今日の治療指針 2014	医学書院	東京	2014	1018-9
森井健司, 他	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	平澤泰介 三浪明男 戸山芳昭	先端医療シリーズ44 臨床医のための最新整形外科	先端医療技術研究所	東京	2013	162-5
吉川秀樹	骨・軟部腫瘍	北村 聖	臨床病態学3 第2版	ヌーベルヒロカワ出版	東京	2013	179-92
吉川秀樹	骨パジェット病	宗圓聰 杉本利嗣	ビスホスホネートエビデンスブック	医薬ジャーナル社	東京	2013	191-6
西田佳弘	四肢悪性軟部腫瘍 (軟部肉腫)	福井次矢 高木誠 小室一成	今日の治療指針 2014	医学書院	東京	2014	1019-20
蛭田啓之, 他	病理検体の取り扱い	青笹克之 小田義直	癌診療指針のための病理診断 プラクティス 骨・軟部腫瘍	中山書店	東京	2013	356-63
笹井大督, 蛭田啓之, 他	悪性の骨形成腫瘍, 表在性骨肉腫	青笹克之 小田義直	癌診療指針のための病理診断 プラクティス 骨・軟部腫瘍	中山書店	東京	2013	91-102

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
Endo M, Matsunobu T, Iwamoto Y, et al.	Low-grade central osteosarcoma arising from bone infarct	Human Pathology	44	1184-9	2013
Fujiwara-Okada Y, Iwamoto Y, et al.	Y-box binding protein-1 regulates cell proliferation and is associated with clinical outcomes of osteosarcoma	Br J Cancer	108(4)	836-47	2013
Setsu N, Iwamoto Y, et al.	Phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 3 in soft tissue leiomyosarcoma is associated with a better prognosis	Int J Cancer	132(1)	109-15	2013