

2. 学会発表

平賀博明, 他:

軟部肉腫進行例に対する新規分子標的治療薬  
pazopanib による治療経過

第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2014.7.17-18 大阪)

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

高悪性度軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究

担当責任者 中馬 広一 国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍科 科長

研究要旨 悪性骨・軟部腫瘍の形質発現、分化、診断、薬物開発の分子生物学解析の集積が進み、新規薬物の開発研究を推し進めている。しかし、その他の悪性骨・軟部腫瘍における遺伝子異常、シグナル伝達経路の解析は散発的に実施報告されているのみで、有効な薬剤を見いだせていない。チロシンキナーゼ系伝達経路では、グリベック、パゾパニブ、スーテント等、GIST 以外十分な生物活性が確認されていない。がん全般においての分子標的薬の開発状況を考えると、骨・軟部腫瘍においても DXR、IFM、CDDP との併用を念頭に薬物開発を進める必要がある。発生頻度の高い脂肪肉腫の中で、MDM2 やCDK4が特異的な脱分化脂肪肉腫に対して MDM2、CDK4 阻害剤の有用性や、融合遺伝子を持つ粘液型脂肪肉腫でトラベクテジン奏効性が注目されている状況を考慮し、脂肪肉腫の化学療法に対する自家例を後ろ向きに検討した。結論として、DXR 単独よりも、DXRとIFM、もしくは、DXR と CDDP 併用療法に対する奏効性が高いことが示された。

A. 研究目的

骨軟部腫瘍グループは、JCOG0904、JCOG1306の臨床試験中で、若年者、成人の骨肉腫、悪性軟部腫瘍の標準治療を模索している。しかし、今後、高齢者、薬物療法低感受性の局所進行例に対する集学的治療開発が求められている。局所制御性に苦慮している骨盤、後腹膜発生の脂肪肉腫、平滑筋肉腫、未分化多形細胞肉腫の薬物感受性に関する、後方視的検討を行い、将来、分子標的薬との併用を目指した基盤的検討を実施した。

B. 研究方法

1) 悪性軟部腫瘍の組織亜型と発生部位の特徴について

脂肪肉腫、平滑筋肉腫は、後腹膜、骨盤に好発する。後腹膜例は、発見時、巨大に成長し、局所進行例が多く、完全切除率できず、局所再発し予後不良である。

脂肪肉腫は、悪性軟部腫瘍の 25-30%、最も多い組織亜型であり、中高年の四肢、後腹膜に好発し、組織亜型別に高分化脂肪肉腫(非典型脂肪性腫瘍)45-50%、脱分化脂肪肉腫 25%、粘液型・円形細胞脂肪肉腫 20%、多形型脂肪肉腫数%の発生率である。高分化脂肪肉腫は、大腿、後腹膜の順に好発し、リング染色体と MDM2 増幅(12q15)の染色体異常を認め、ほとんど転移しない。脱分化脂肪肉腫は、後腹膜・骨盤内に好発し、四肢発生数の 3-5 倍である。高分化脂肪肉腫から脱分化することもあ

り、後腹膜、臀部で 20-30%の頻度である。脱分化脂肪肉腫も、MDM2、CDK4 の増幅、MDM2 遺伝子 (12q13-15)の増幅が観察される。一方、粘液型脂肪肉腫は、脂肪肉腫の 15-20%、全軟部肉腫の 5%の頻度で、四肢体幹発生が多く、他の型より若年者 30-40 歳代に多い。染色体の転座・遺伝子融合 t(12;16)(q13;p11):FUS-DDIT3、t(12;22)(q13;q12):EWSR1-DDIT3 等を持つ。

平滑筋肉腫；中年女性の後腹膜、骨盤内発生が多く、四肢発生例はまれで10%以下である。腫瘍径が10cmを超え、治癒的切除が困難な後腹膜・骨盤例は、転移、局所再発が起こし、予後不良である(5年生存率 約 40%)。組織学的に、核分裂像と血管浸潤が予後不良因子で、肺転移以外、皮膚、骨転移と全身転移を起こす。

2) 末期後腹膜脂肪肉腫の病態

後腹膜腫瘍発生の多い高分化・脱分化脂肪肉腫は、肉眼的腫瘍を切除する外科治療が行われるが、初発時、巨大な腫瘍塊のみならず、後腹膜の脂肪組織に広く浸潤していることから、病理学的には不完全切除であることが多く、早晚腹腔内に再発する。再発、増悪時の病態は、大量な腹水を伴うがん性腹膜炎、急速な増大、代謝異常、線溶系異常、閉塞性腸閉塞等を伴う腫瘍性緊急状態として再発することが少なくない。

### ① がん性腹膜炎

腸管、腸間膜表面に浸潤で腸管が肥厚し、腸閉塞、腹水貯留を起こす。大量腹水は、循環不全、腎不全を引き起こし、PS 低下が起こり、抗腫瘍剤の投与困難となりやすく、十分な支持療法のもと実施される。高い抗腫瘍効果が得られなければ、致死的状态である。

### ② 急速な腫瘍増大

急速に増大し、数週間で腹腔内に巨大な腫瘍塊を形成する。巨大な腫瘍塊内に、壊死物質の貯留が起こり、代謝異常(低タンパク、ALB 血症、CRP、白血球増多、貧血、時に LDH 上昇等)や線溶系亢進状態、時に譫妄等の意識精神障害等の症状が起きる。

### ③ 腎不全

尿管閉塞で腎後性腎不全の為に、腎瘻や尿管ステントの設置術が設置後、初回手術の腎臓合併切除のため、片側腎臓の事例も多い。腎機能低下の原因診断と、ステント、腎瘻増設等、点滴等の治療とともに、薬物療法等の治療が必要である。一般的に、腎障害を起こしやすいイホマイド(IFM)、シスプラチン(CDDP)等の毒性が高い薬剤使用に関して、後腹膜腫瘍に対してファーストラインの薬物療法として使用することは、安全、有用面の異論も多く、Best Support Care(BSC)が推奨するとの意見も多い。特に高齢者発生が多い脱分化脂肪肉腫症例は、年齢や臓器機能が薬物療法の障壁となりやすい。後腹膜の脂肪肉腫には、非常に経過の長い症例もあり、再発後、BSCで数年生存する症例も存在するが、自家例の後ろ向き検討では、BSC選択後半年以内の症例が多かった。

### 3) 脂肪肉腫の薬物療法が行われた背景

脱分化脂肪肉腫、粘膜型脂肪肉腫の再発、進行例に対して、薬物療法実施された背景と適応。

#### A) 脱分化脂肪肉腫(急速な増悪症例)

【実施症例の背景】

- 1 再発、局所進行例、腹膜播種等例
- 2 急激な腫瘍増大を認める症例
- 3 代謝異常を併発した症例
- 4 化学療法未治療例
- 5 片腎例では、残存腎機能が正常かつ、クリアチニン値増悪が認められない症例
- 6 再発後、増大傾向の認めない症例は、除外し、経過観察とした。

(倫理面への配慮)

診療開始時、包括同意を得られた症例を収集し、後方視的検討を加えた。すべての症例で、治療開始に際して、進行悪性軟部腫瘍に対する薬物療

法に関するエビデンスの状況と、単施設で得られている結果とを区別し、病状、予後を十分に説明し、薬物治療を実施することの利益、不利益、予想される有害事象を文書による説明と同意が得られていることを確認した上での症例集積を行った。

### B. 研究結果

【急速増大する脱分化脂肪肉腫】

1) 悪性軟部腫瘍に対する標準薬である DXR、IFM 群の成績 DXR 単独 2 例、DXR+IFM 併用 8 例、IFM4 例、ETP+IFM3 例の 17 症例の治療成績は、奏功性は、PR 3例、NC7例、PD7例であった。特に、DXR 単独の奏効例なし。奏効率 17%、50%無増悪期間 4 カ月、6か月無増悪率 41%であった(表1、図 1)。

表1. 脱分化脂肪肉腫に対する化学療法(IFM、DXR 中心例)

	AI	併IFM, IE	DXR 単独
PR	3	2	1
SD	7	3	4
PD	7	3	2

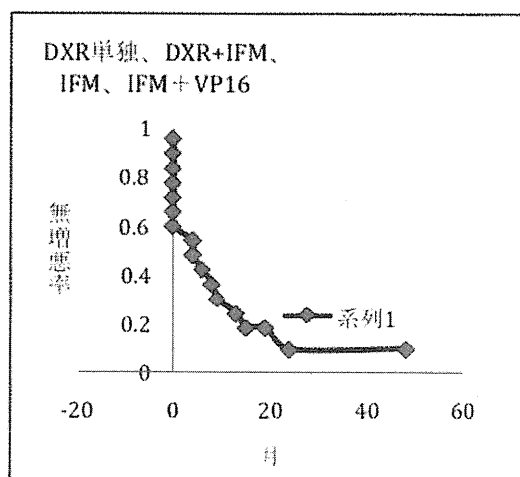


図 1.脱分化脂肪肉腫に対する IFM 中心の薬物療法の無増悪率

脱分化脂肪肉腫、急速に増悪期の症例では、DXRは無効、IFMの治療に PR/SDとなることもあるものの、臨床的有用性は低かった。

#### 2) CDDP/DXR(CA)併用療法

薬物療法の内容は、IFM±VP16(ETP)とCDDP/DXR 療法の交互や連続療法が実施された 15 症例である。奏功性は PR5、NC9、PD0、NE1であった。奏効率、37.5%、50%無増悪期間 13か月、

6か月無増悪率77% 治療中の増悪率0%であり、IFM や DXR 後の増悪例も含まれていた(表 2. 図 2)。

表 2. CDDP・DXR の奏効性

	CAと	AI療法	IE治療
	数	I交互	PD後 PD後
PR	5	4	1
SD	9	6	3
PD	0		

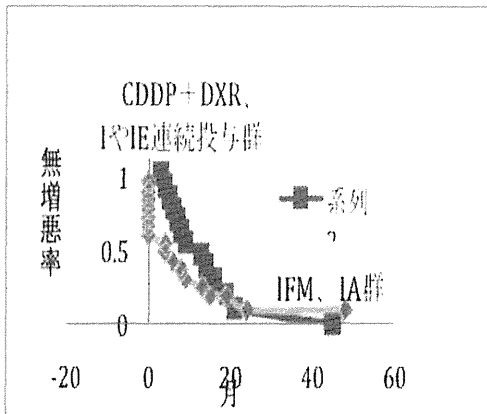


図 2.脱分化脂肪肉腫に対する CDDP/DXR 併用群の追加、交互群の PFR

B) 粘液型脂肪肉腫

大腿中心に下肢に好発する粘液型脂肪肉腫は、若年者や血管周囲に発生することが多い。患肢温存を希望される患者に、術前治療としてDXRやIFM中心の化学療法を実施するが、DXR単独では、奏効例なく、IFM 中心もさほど奏効性は低い。当科の診療実績を後ろ向きに検討した。

粘液型脂肪肉腫のCDDP/DXR 併用群は、奏効性、PFS率改善、PFS期間の延長など、IFM、IFM 併用群に比較して、CDDP/DXR 療法の効果が確認できた。術前化学療法例も含めた全体で、CDDP/DXR療法追加群は PR 8 例、SD 6 例、PD 3 例で奏効率 47%、IFM・IFM+DXR併用化学療法群のPR 1例、SD 3例、PD 2例、奏効率16%に比較して、縮小する例が多く(表 3、図3,4)、局所進行例の治療としては、CDDP を加えた治療が有望と判断された。

また、成人、若年者の患者も多い粘液型脂肪肉腫では、有害事象も許容される範囲内であり、忍容性も高かった。

表 3. 粘液型脂肪肉腫(限局、進行再発例) の奏効性(術前化学療法群を除いて)

	PR	SD	PD
IFM群 (IFM±DXR±VP16)	1例	0例	2例
C/DOX群 (IFM に上乗せ)	8例	5例	3例

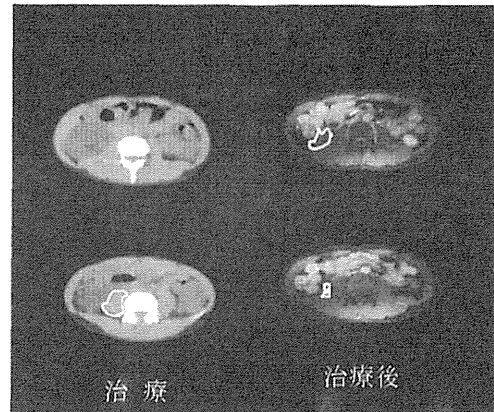


図 3. 後腹膜粘液型脂肪肉腫、腹膜内転移、骨髄転移例

CDDP/DOX-IFM/VP16,ETP 各4回交互療法を実施した。腫瘍は著明に縮小した。

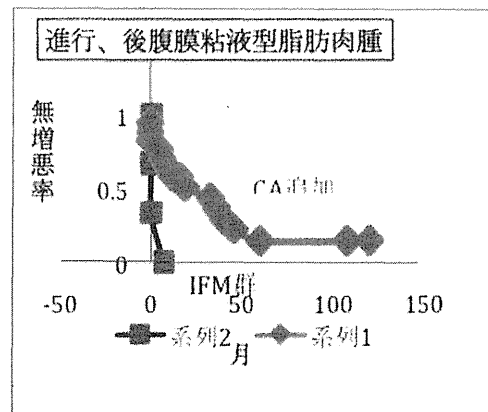


図4.粘液型脂肪肉腫の無増悪生存率(IFM 群とCDDP・DXR 追加群との比較)

C. 考察

IFM、IFM/DXR 併用、IFM/ETP 併用療法に比較して、CDDP/DOX 追加群、交互群では、50%無増悪期間で約9か月の無増悪 期間の延長、急速増悪性脱

分化脂肪肉腫に対する臨床有用率(PR+SD)も勝り、病状進行抑制効果は認めた。消化器毒性のため、CDDP/DXR 療法の長期実施完遂率は低く、IFM単独となった症例も多かった。単施設の結果であり、エビデンス低くいものの、若年成人発生の多い粘液型脂肪肉腫の進行症例で、CDDPの追加は、奏効性を向上させ、無増悪期間の延長が確認できた。CDDP/DXR 併用療法を上乗せ、変更したレジメンは、粘液型脂肪肉腫に対して高い奏効性をしめし、巨大な腫瘍の縮小数の増加、無増悪期間の延長効果が認められた。

#### D. 結論

単施設研究での検討では、脱分化脂肪肉腫、粘液型脂肪肉腫に化学療法の奏効性を確認できた。今後、分子標的薬を含めた応用を考えると、毒性の高さから、通常の同時併用は困難であろうと推測した。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

Nishida Y, Chuman H, et al.:

Chronic expanding hematoma with a significantly high fluorodeoxyglucose uptake on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, mimicking a malignant soft tissue tumor

J Med Case Rep,8:349, 2014

Miyamoto S, Chuman H, et al.:

Early Mobilization after Free-flap Transfer to the Lower Extremities: Preferential Use of Flow-through Anastomosis

Plast Reconstr Surg Glob Open, 2(3):e127, 2014

Chuman H:

Musculoskeletal tumor

Gan To Kagaku Ryoho, 41(3):294-295, 2014

Ogura K, Chuman H, et al.:

Immediate soft-tissue reconstruction using a rectus abdominis myocutaneous flap following wide resection of malignant bone tumours of the pelvis

Bone Joint J, 96-B(2):270-273, 2014

Setsu N, Chuman H, et al.:

Histological analysis suggests an invasion-independent metastatic mechanism in alveolar soft part sarcoma

Hum Pathol, 45(1):137-142, 2014

2. 学会発表  
なし

#### F. 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

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

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

担当責任者 田仲 和宏 大分大学医学部人工関節学講座 講師

研究要旨 これまでに行った JCOG0304 の結果から、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対してはアドリアマイシン+イフォスファミド併用術前術後化学療法（AI 療法）が標準治療と判断されている。しかし、AI 療法では長期の入院を要し毒性も強いいため、比較的高齢者に多い非円形細胞軟部肉腫に対しては、より毒性が軽い治療法の開発が求められている。一方、ゲムシタビン+ドセタキセル併用化学療法(GD 療法)は、軟部肉腫進行例での有効性が示されており、外来でも治療可能であるため期待を集めている。本研究においては、切除可能な四肢・体幹発生の高悪性度非円形細胞肉腫に対し、標準治療である AI 療法に対する GD 療法の全生存期間における非劣性をランダム化比較試験 JCOG1306 により検証することを目的とする。

JCOG 骨軟部腫瘍グループ事務局、JCOG1306 研究事務局として、JCOG1306 試験の遂行の実務を担当した。本試験のプロトコールは平成 26 年 2 月に JCOG プロトコール審査委員会により承認されており、本年度は参加各施設での IRB 承認と症例登録の開始を行った。現在までに参加 30 施設中 29 施設で IRB 承認が得られ、登録可能な状況となっている。また、JCOG1306 試験への第 1 例目の登録は平成 26 年 6 月 19 日であり、それ以後現在までの登録症例数は 18 例と順調である。GD 療法群で間質性肺炎が 1 例発生したため、班会議を通じて周知し、情報共有を行った。それ以外には重篤な有害事象や治療関連死亡も発生していない。今後も安全性に注意を払いながら登録促進を図っていく予定である。

#### A. 研究目的

平成 16 年度から「がん臨床研究事業」により高悪性度非円形細胞軟部肉腫を対象に実施された JCOG0304 の結果、アドリアマイシン（ADM）+イフォスファミド（IFO）併用術前術後化学療法（AI 療法）による 5 年生存率は 83.3%であり、試験開始時の標準治療である手術単独の 5 年生存率約 50%に比較して非常に良好であった。この結果を踏まえて JCOG 骨軟部腫瘍グループでは、AI 療法を四肢原発切除可能な高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準治療とみなしてよいと判断している。しかし、AI 療法では長期の入院を要し、Grade3, 4 の強い血液毒性が必発であるため、比較的高齢者に多い非円形細胞軟部肉腫に対しては、より毒性が軽く身体的、経済的負担の少ない治療法の開発が求められている。

近年、ゲムシタビン(GEM)+ドセタキセル(DOC)併用化学療法(GD 療法)は、進行軟部肉腫に対して有効であり、外来でも治療可能であり安全性が高いことが報告されており、切除可能な高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対しての効果も期待されている。

そこで本研究の目的は、切除可能な四肢・体幹発

生の高悪性度非円形細胞肉腫に対し、標準治療である AI 療法に対する GD 療法の全生存期間における非劣性をランダム化比較試験により検証することであり、**JCOG1306** として実施する。

#### B. 研究方法

高悪性度非円形細胞肉腫に対するアドリアマイシン（ADM）+イフォスファミド（IFO）による補助化学療法とゲムシタビン（GEM）+ドセタキセル（DOC）による補助化学療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験（JCOG1306）

##### 【デザイン】

多施設共同ランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験である。

第Ⅱ相部分での Primary endpoint は術前化学療法無増悪完遂割合、第Ⅲ相部分では全生存期間とする。

##### 【対象】

年齢20～70歳、四肢または体幹発生の非円形細胞肉腫である。

T2bN0M0 または anyTN1M0（UICC/AJCC 7<sup>th</sup> edition）（初回の局所再発例も含む）。

病理組織学的に、高悪性度未分化多形肉腫、線維肉

腫、粘液線維肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、脂肪肉腫、多形型横紋筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、血管肉腫、未分化肉腫/分類不能肉腫のいずれかである。組織学的悪性度FNCLCC grade 2-3である。

辺縁切除縁以上での切除が可能と判断される。

ECOG Performance status 0-1 である。

化学療法、放射線治療の既往がない。

#### 【患者登録とランダム割付】

JCOG データセンターでの中央登録を行う。

①施設、②初再発の別（初発 vs.再発）、③部位（四肢 vs.体幹）を割付調整因子とする最小化法を用いて治療群を A 群：AI 療法、B 群：GD 療法にランダム割付する。

#### 【治療】

化学療法：

A 群：ADM 30 mg/m<sup>2</sup> (day 1-2)、IFO 2 g/m<sup>2</sup> (day 1-5)。

B 群：GEM 900mg/m<sup>2</sup> (day 1,8)、DOC 70mg/m<sup>2</sup> (day 8)。

両群ともに3週1コースとして術前3コース、術後2コースの計5コース実施する。

手術療法（A、B群共通）：術前化学療法3コース終了後、腫瘍切除術を施行する。

#### 【解析】

主たる解析は登録終了3年後。両群の全生存期間を比較する。

#### 【予定登録数】

JCOG0304 の AI 療法による 3 年生存割合は 87.5% であったが、本試験 JCOG1306 では体幹発症例、再発例、所属リンパ節陽性例など、やや予後不良な対象も含めることを考慮し、標準治療群の 3 年生存割合を 85% とし、試験治療群の 3 年生存割合を 87% と見込み、希少がんであることを考慮して有意水準を片側  $\alpha$  10% とし、検出力 70%、登録期間 6 年、追跡期間 3 年として必要解析対象数を求め、1 群 65 人で計 130 人、若干の追跡不能例を見込んで予定登録数を 140 人とした。

（倫理面への配慮）

本研究では、JCOG 試験として適格条件やプロトコル治療の中止・変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化され、安全性の確保が図られている。また、JCOG では所属する研究班が共同で、peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究においても、JCOG のプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努めており、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言の遵守を徹底している。

## C. 研究結果

JCOG 骨軟部腫瘍グループ事務局、JCOG1306 研究事務局として、JCOG1306 試験の遂行の実務を担当した。本試験のプロトコルは平成 26 年 2 月に JCOG プロトコル審査委員会により承認された。それを受けて、本年度は参加各施設での IRB 承認と症例登録の開始を行った。

現在までに参加 30 施設中 29 施設で IRB 承認が得られ、登録可能な状況となっている。JCOG1306 試験への第 1 例目の登録は平成 26 年 6 月 19 日であり、それ以後現在までの登録症例数は 18 例と順調である。GD 療法群で予期される有害事象である Grade 3 の間質性肺炎が 1 例発生したため、班会議を通じて周知し、情報共有を行った。それ以外には重篤な有害事象や治療関連死亡も発生していない。

## D. 考察

昨年度までに本研究のプロトコルを完成させ、JCOG プロトコル審査委員会による承認を得た。それを受けて本年度は JCOG 骨軟部腫瘍グループにおける JCOG1306 試験の登録を開始した。1 施設を除いて参加全施設で IRB 承認が得られており、残り 1 施設も間もなく承認の見込みである。登録例は現在まで 18 例であるが、稀少癌種であること、ほぼ同じ対象に実施された先行研究である JCOG0304 では、開始 11 ヶ月時点で 4 例しか登録できていなかったことから考えると、本試験においては順調に症例集積が進んでいると考えられた。しかし、更なる登録促進のために、各施設での適格例への IC 取得率のアップを要請しているところである。

有害事象については、GD 療法群で 1 例の間質性肺炎の発生が報告されているが、予期される有害事象であり、適切な治療により軽快している。有害事象については、予期されるものであってもグループ内での周知を徹底し、注意喚起を図ることが重要であり、今後も安全性に注意を払いながら登録促進を図っていく必要がある。

## E. 結論

本年度は JCOG1306 試験の登録を開始し、順調な登録が行われていると考えられた。来年度以降も安全性に注意を払いながら登録促進を図っていく予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Kataoka K, Tanaka K, et al.:

A randomized phase II/III trial of perioperative chemotherapy with adriamycin plus ifosfamide vs gemcitabine plus docetaxel for high-grade soft tissue sarcoma: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1306

Jpn J Clin Oncol, 44:765-769, 2014

Kawano M, Tanaka K, et al.:

Dendritic cells combined with immunogenic cell death induced by doxorubicin exhibits antitumor effects in osteosarcoma

Oncol Let, in press 2014

Iwasaki T, Tanaka K, et al.:

Tumor-suppressive microRNA-let-7a inhibits cell proliferation via targeting of E2F2 in osteosarcoma cells Int J Oncol, 46(4):1543-50, 2015

細山継晃, 田仲和宏, 他:

骨軟部肉腫に対する Gemcitabine+Docetaxel 併用療法の効果

整形外科と災害外科, in press 2014

岩崎達也, 田仲和宏, 他:

難治性軟部腫瘍に対するパゾパニブの効果

整形外科と災害外科, in press 2014

### 2. 学会発表

Tanaka K, et al.:

Prognostic factors for high-grade soft tissue sarcomas (STS) in the extremities treated by perioperative chemotherapy with ifosfamide (IFO) and adriamycin (ADM): Using data from Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0304)

2014 Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology

(2014.5.30-6.3 Chicago, USA)

Tanaka K:

Multicenter clinical trials for sarcomas in Bone and Soft Tissue Tumor Study Group (BSTTSG) of Japan Clinical Oncology Group (JCOG): Difficulties and future direction

The 1st International Symposium on Recent Global Advances in Cancer Research

(2015.2.12-13 Tokyo, Japan)

Kawano M, Tanaka K, et al.:

Tumor-suppressive microRNA-let-7a inhibits cell proliferation via targeting of E2F2 in osteosarcoma cells

2015 Annual Meeting of Orthopaedic Research Society

(2015.3.28-31 Las Vegas, USA)

岩崎達也, 田仲和宏, 他:

難治性軟部腫瘍に対するパゾパニブの効果  
第 127 回西日本整形・災害外科学会

(2014.6.7-8 福岡)

細山継晃, 田仲和宏, 他:

骨軟部肉腫に対する Gemcitabine+Docetaxel 併用療法の効果

第 127 回西日本整形・災害外科学会

(2014.6.7-8 福岡)

河野正典, 田仲和宏, 他:

骨肉腫細胞株における let-7a による E2F2 発現調節と腫瘍増殖能の解析

第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2014.7.17-18 大阪)

糸永一朗, 田仲和宏, 他:

当科におけるパゾパニブの臨床使用経験

第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2014.7.17-18 大阪)

田仲和宏, 他:

高悪性度軟部肉腫に対する補助化学療法の臨床試験 (JCOG0304) における予後因子解析

第 52 回日本癌治療学会学術集会

(2014.8.28-30 横浜)

荒木信人, 田仲和宏, 他:

骨転移に対する手術治療戦略: JCOG 骨軟部腫瘍グループでのアンケート調査結果を中心に

第 52 回日本癌治療学会学術集会

(2014.8.28-30 横浜)



河野正典, 田仲和宏, 他:

骨肉腫細胞株における let-7a による E2F2 発現と腫瘍増殖能の解析

第 73 回日本癌学会学術総会 (2014.9.25-27 横浜)

河野正典, 田仲和宏, 他:

Ewing 肉腫細胞における miR-138 による FAK 発現調節と腫瘍転移能の解析

第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2014.10.9-10 鹿児島)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療確立のための研究

担当責任者 戸口田 淳也 京都大学再生医科学研究所組織再生応用分野 教授

研究要旨 滑膜肉腫(Synovial sarcoma、以下 SS)における融合遺伝子である SS18-SSX 遺伝子の機能解析を目指して、*in vitro* の研究を行った。下流遺伝子として *Frizzled homologue 10 (FZD10)* 遺伝子を選択し、同定した転写制御領域でのエピゲノムの解析を行い、更に多能性幹細胞に発現誘導型ベクターを導入したシステムを用いて、SS18-SSX の機能が分化段階毎に異なり、その相違は各段階におけるエピゲノムの状態に起因することが明らかになった。

#### A. 研究目的

SSは成人発生の稀な軟部肉腫であるが、SS18-SSX 融合遺伝子という特異的な遺伝子変異を有していること、複数の細胞株が樹立されていること等より、多くの基礎的な研究が進められている。SS18-SSX 融合タンパクの機能としては、クロマチン修飾を改変することで、遺伝子発現を制御することが提唱されているが、その詳細は明らかにされていない。下流遺伝子を同定し、それぞれに対する発現制御機構を明らかにすることは、SS18-SSX 融合タンパクの腫瘍発生における役割を解明すると同時に、新規の治療法の開発にも結びつく可能性がある。そこで本研究では、これまでに我々が下流遺伝子として同定した WNT 蛋白の受容体の一つである *Frizzled homologue 10 (FZD10)* 遺伝子に関して、その発現制御機構における SS18-SSX 融合タンパクの関与を解析した。

#### B. 研究方法

1) 分化段階毎のSS18-SSX融合遺伝子の発現誘導：これまでの研究から得られた、SSが神経堤に由来する細胞であるとの仮説のもとに、多能性幹細胞から神経堤細胞、そして神経堤由来の間葉系幹細胞を分化誘導するシステムにおいて、各段階でSS18-SSX を発現させ、その際に発現する遺伝子を網羅的に解析した。

2) *FZD10*遺伝子発現に対するSS18-SSXの作用の解析：多能性幹細胞から神経堤細胞、そして神経堤由来の間葉系幹細胞を分化誘導するシステムにおいて、各段階でSS18-SSXを発現させ、それぞれの細胞における*FZD10*遺伝子の発現及び遺伝子制御領域におけるヒストン修飾の状態を解析した。

#### (倫理面での配慮)

ヒト肉腫組織からの RNA 抽出及び発現解析実験は、京都大学医学部医の倫理委員会により承認された実験として行った。

#### C. 研究結果

1) 分化段階毎の SS18-SSX 融合遺伝子の発現誘導：多能性幹細胞、神経堤細胞、そして神経堤由来の間葉系幹細胞のそれぞれで SS18-SSX 融合遺伝子発現させた前後の遺伝子プロファイル、滑膜肉腫細胞株及び原発巣組織での発現プロファイルと比較検討した。その結果、それぞれの段階で異なる遺伝子群が誘導され、神経堤細胞において誘導した際の発現プロファイルが細胞株及び原発巣組織のプロファイルと最も近似していることが判明した。

2) SS18-SSX による *FZD10* 遺伝子の発現誘導：多能性幹細胞の段階で発現させると *FZD10* 遺伝子の発現は誘導されるが、細胞死を惹起した。一方、間葉系幹細胞において発現させた場合、*FZD10* 遺伝子の発現は誘導されなかった。神経堤細胞において発現させた時のみ、*FZD10* 遺伝子の発現が誘導され、かつ細胞は生存した。

3) SS18-SSX の *FZD10* 遺伝子の発現誘導作用におけるエピゲノムの影響：3種類の細胞のヒストンメチル化状態を誘導前後で比較したところ、誘導された細胞では repressive mark が減少し、active mark が亢進していたが、誘導されなかった間葉系幹細胞では、active mark が誘導されなかった。

## D. 考察

SS18-SSX 遺伝子発現誘導後の遺伝子プロファイルの比較より、神経堤細胞が滑膜肉腫の起源である仮説を支持する結果が得られた。そして SS18-SSX 遺伝子のエピゲノム改変作用は細胞分化状態 (cellular context) に依存することが明らかになり、至適な細胞を用いて解析を行う必要性が示された。

## E. 結論

SS18-SSX 蛋白のヒストン修飾を改変する機能は細胞の分化状態により異なり、神経堤由来細胞が前駆細胞の候補であると考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Fukuta M, Toguchida J, et al.:

Derivation of mesenchymal stromal cells from pluripotent stem cells through a neural crest lineage using small molecule compounds with defined media  
PLOS ONE, 9(12):e112291, 2014

Shimizu T, Toguchida J, et al.:

IGF2 preserves osteosarcoma cell survival by creating an autophagic state of dormancy that protects cells against chemotherapeutic stress  
Cancer Res, 74(22):6531-6541, 2014

Totoki Y, Toguchida J, et al.:

Unique mutation portraits and frequent COL2A1 gene alteration in chondrosarcoma  
Genome Res, 24(9):1411-1420, 2014

Takahashi R, Toguchida J, et al.:

AFAP1L1, a novel associating partner with vinculin, modulates cellular morphology and motility, and promotes the progression of colorectal cancers  
Cancer Med, 3(4):759-774, 2014

### 2. 学会発表

Hineno S, Toguchida J, et al.:

Involvement of epigenetic mechanism in the formation of epithelial structure of synovial sarcoma  
19th Connective Tissue Oncology Society 2014 Annual Meeting (2014.10.15-18 Berlin, Germany)

Tamaki S, Toguchida J, et al.:

Cellular context is important factor for the SS18-SSX-Mediated transcriptional regulation  
19th Connective Tissue Oncology Society 2014 Annual Meeting (2014.10.15-18 Berlin, Germany)

戸口田淳也, 他:

新規治療戦略の開発をめざした肉腫起源細胞の探索  
第 87 回日本整形外科学会学術総会  
(2014.5.22-25 神戸)

日根野翔, 戸口田淳也, 他:

滑膜肉腫の上皮様構造形成におけるエピゲノム制御の関与  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2014.7.17-18 大阪)

玉置さくら, 戸口田淳也, 他:

細胞背景は滑膜肉腫特異的融合タンパク SS18-SSX のエピジェネティック制御において重要である  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2014.7.17-18 大阪)

川村真吾, 戸口田淳也, 他:

EWS/ATF1 誘導性肉腫細胞株由来 iPS 細胞作製の試み  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2014.7.17-18 大阪)

戸口田淳也, 他:

骨・軟部腫瘍の遺伝子解析 - 最近の進歩 -  
第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2014.10.9-10 鹿児島)

河村真吾, 戸口田淳也, 他:

EWS/ATF1 誘導性肉腫細胞株由来 iPS 細胞を用いた発がん研究  
第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2014.10.9-10 鹿児島)

玉置さくら, 戸口田淳也, 他:

細胞背景は滑膜肉腫特異的融合タンパク SS18-SSX を介したエピジェネティック制御において重要である  
第 37 回日本分子生物学会年会 (2014.11.25-27 横浜)

Toguchida J:

Application of pluripotent stem cell for sarcoma research

1st International Symposium on Recent Global Advances in Cancer Research – Rare Cancers: Seeking for Ideal Medical Cares – (2015.2.12-13 Tokyo)

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

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

脊椎および骨盤骨に発生した骨肉腫・骨悪性線維性組織球腫の治療成績  
—手術療法と重粒子線治療の比較—

担当責任者 比留間 徹 神奈川県立がんセンター骨軟部腫瘍外科 部長

研究要旨 四肢などに発生した切除可能な骨肉腫や高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準的治療法の確立については、主研究の解析により一定の見解が得られつつある。今回は切除困難な体幹部発生の高悪性度骨腫瘍に対して、体系的治療の糸口を探ることを目的として本研究を行った。昨年報告に症例数を追加して検討した。

脊椎および骨盤骨に発生し、臨床的態度が類似している骨肉腫・骨悪性線維性組織球腫（以下骨 MFH）を対象組織型とした。局所治療として手術（R 群）と重粒子（炭素イオン）線治療（CIRT）の症例群（C 群）に分け、転帰、全生存率、局所制御率、化学療法（化療）のコース数などを検討した。全 30（R 群 15、C 群 15）例で、転帰は CDF 14（同 8、6）例、NED 2、AWD 2、DOD 11（同 4、7）、他因死は C 群に 1 例認めた。2 年/5 年局所制御率は R 群（60/53%）に比べ C 群（79/63%）で良好な傾向があったが、生存率は C 群（52/42%）の方が R 群（86/72%）より劣る傾向を認めた（ $p=0.07$ ）。高齢・合併症により手術や化学療法を回避した症例を除くと C 群の 2 年/5 年生存率も 72/58% となり、観察期間の差による影響の範囲内となった。

CIRT は局所制御に優れているようだが、重篤な合併症をきたす懸念もあり、今後は両治療法の弱点を相互補完するような治療戦略も考慮すべきである。

#### A. 研究目的

四肢原発の骨・軟部肉腫に対しては手術療法と補助化学療法による治療の体系化は確立しつつあるが、体幹部発生例ではさらに発生頻度が低く、解剖学的に根治的切除も困難な場合が多いため治療の標準化が遅れている。特に体幹部発生の高悪性骨肉腫および骨悪性線維性組織球腫（以下骨 MFH）は、ある程度化学療法感受性を有するものの、いまだ全生存率、局所制御率も低く、予後不良な疾患集団である。一方近年、これら切除不能症例に対して炭素イオン線による重粒子線治療（以下 CIRT）の局所制御に関する一定の成果が報告されているが、手術と比較した報告はほとんどない。

四肢原発悪性骨腫瘍とは異なり体幹骨発生の場合には、遠隔転移だけではなく、局所病巣の進行が生命予後に関与する。今回、脊椎・骨盤骨に発生した骨肉腫および骨 MFH の臨床像、治療効果、有害事象をレトロスペクティブに調査し、化療、切除術、重粒子線治療の役割を明らかにすることを目的とする。またそれにより本疾患群に対する治療の体系化の糸口を探る。

#### B. 研究方法

##### B-1. 対象および方法

1987年8月以降に診断した脊椎・骨盤骨原発の骨肉腫と骨MFHで、高悪性、初診時遠隔転移のない12例を対象とした。男性17、女性13例で、骨肉腫25、骨MFH 5例、治療開始時平均年齢は40.7（12～81）歳である。発生部位は、脊椎4、仙骨6、腸骨17、恥骨3例であった。病巣の大きさは、画像上3方向の径を測定し、楕円体にみため近似体積を算出した。これらを切除術群（R群：15例）とCIRT群（C群：15例）に分け、転帰、生存率、局所制御率を調査し、多変量解析では治療群（RまたはC）・年齢（<または $\geq$  40 歳）・病巣体積（<または $\geq$  500ml）・補助化学療法（化療）のコース数（<または $\geq$  8）を因子として検討した。

##### B-2. 倫理的配慮

###### 1. 研究対象者の人権保護

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および「疫学研究に関する倫理指針」に従って本研究を実施する。

###### 2. 同意の取得

下記の理由から、原則として新たに患者から同意の取得は行わない。

- 1) レトロスペクティブ研究であること。
- 2) 保管されている診療情報のみを利用する研究であり、新たに診断・治療の介入を行う研究ではないこと。
- 3) 新たに患者から試料の採取を行う研究ではないこと。
- 4) 保管されている生体由来の資料（組織、血液、遺伝子など）を利用する研究ではないこと。
- 5) 個々の患者が特定される個人情報（ID・氏名）については施設内でのみ取り扱うこと。
- 6) 個人を特定できる情報は研究成果で公表されないこと。

### C. 研究結果

全例の平均観察期間は62(R群89, C群36)カ月、局所再発をR群7, C群3例に、遠隔転移をR群4, C群8例に認め、転帰はCDF 14(R群8, C群6)、NED 2, AWD 2, DOD 11(R群4, C群7)、他因死1例であった。補助化療を23例に施行し、8コース以上はR群9, C群3例であった。2年/5年局所制御率はR群(60/53%)に比べC群(79/63%)で良好な傾向があったが、生存率は逆にC群(52/42%)の方がR群(86/72%)より劣る傾向を認めた(p=.07)。多変量解析の結果で年齢が最も生存に影響を与える因子であったため、高齢・合併症により手術や化学療法を回避した症例を除くとC群の2年/5年生存率も72/58%となり、観察期間の差による影響の範囲内となった。

### D. 考察

四肢原発悪性骨腫瘍とは異なり体幹骨発生の場合は、遠隔転移だけではなく局所病巣の進行が生存を脅かす。今回の結果で、CIRT群で局所制御率が高いにもかかわらず生存率は手術群の方が良好であるというdiscrepancyを生じた。そのひとつの原因として、高齢症例や合併症の多い症例でCIRTを選択することが増えてきており、このような場合全身治療が不十分であることなどが考えられた。種々の理由で切除困難な症例にCIRTを選択していると考えられるが、そのような症例を含めてもCIRTの高い局所制御能は認容される。今後は、さらに多施設研究により化療のレジメンや局所治療とのタイミングの検討、術後の下肢機能や合併症などの調査が必要である。

### E. 結論

1. 体幹部発生の高悪性度骨腫瘍に対する体系的治療の糸口を探ることを目的として、脊椎および骨盤

骨原発の骨肉腫と骨MFHの臨床成績を検討した。主たる局所治療法により手術群(R群)と重粒子(炭素イオン)線治療群(C群)に分けて調査した。

2. 転帰はCDF 14(R群8, C群6)、NED 2, AWD 2, DOD 11(R群4, C群7)、他因死1例であった。多変量解析の結果で年齢が最も生存に影響を与える因子であった。2年/5年局所制御率はR群(60/53%)に比べC群(79/63%)で良好な傾向があったが、生存率はC群(52/42%)の方がR群(86/72%)より劣る傾向を認めた。

3. 高齢症例や合併症のある症例でCIRTを選択することが多く、それが生存率を低下させる原因のひとつと考えられた。しかし、そのような症例を含めてもCIRTの高い局所制御能は認容される。今後は両局所治療法の弱点を相互補完する治療戦略も考慮すべきであると考えられる。

4. 体幹骨発生の骨肉腫・骨MFHの治療を体系化するためには、多施設研究により予後因子や全身化学療法の意義、治療後の機能温存などを検討する必要がある。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Iwata S, Hiruta T, et al.:

Prognostic Factors in Elderly Osteosarcoma Patients: A Multi-institutional Retrospective Study of 86 Cases  
Ann Surg Oncol, 21(1):263-268, 2014

#### 2. 学会発表

比留間徹, 他:

脊椎・骨盤の原発性悪性骨腫瘍における治療後機能評価

第47回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会(2014.7.17-18 大阪)

竹山昌伸, 比留間徹, 他:

AYA世代の骨・軟部腫瘍の治療成績

第47回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会(2014.7.17-18 大阪)

杉浦英志, 比留間徹, 他:

染色体転座が報告されている組織型の悪性軟部腫瘍患者を対象にトラベクテジンとベストサポーティブケアを比較した第II相臨床試験

第47回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会(2014.7.17-18 大阪)

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

肉腫診断における高感度 CRP の有用性に関する研究

担当責任者 松峯 昭彦 三重大学大学院医学系研究科整形外科学 准教授

研究要旨 C-reactive protein(以下;hs-CRP)は、がん発症のリスクや予後因子として有用なマーカーである可能性が報告されている。そこで今回われわれは軟部腫瘍症例の術前における hs-CRP 値を測定し、その有用性を検討した。その結果 hs-CRP 値は悪性腫瘍で有意に高値であり、良悪性の診断には有効である可能性が示唆された。しかし hs-CRP 値は高感度であるがゆえに年齢や他の炎症性疾患との関連も無視できないため他の臨床情報を加味する必要がある。

#### A. 研究目的

高感度 C-reactive protein(以下;hs-CRP)は心血管疾患におけるマーカーとして有効であると報告されているが、近年悪性腫瘍との関連についても、がん発症のリスクや予後因子として報告されている。術前 CRP 値が高値である悪性軟部腫瘍症例は、予後不良であるとの報告もある。このように炎症と悪性腫瘍とは関連が深いと思われる。この性質を応用して、術前に血清 CRP 値を測定することで、悪性軟部腫瘍と良性軟部腫瘍の鑑別ができるのではないかと考えた。過去の報告では悪性軟部腫瘍でも基準値以上の症例は 20%程度であり (Nakamura T et al. Cancer 2012;118:1055-61)、鑑別診断に用いる検査としては困難である。Hs-CRP は優れた感度を有しており、低値であっても誤差が少なく、基準値以下の CRP 値でも正確な数値が得られる。そこで hs-CRP を用いて軟部腫瘍の良悪性診断における有用性を検討した。

#### B. 研究方法

当科で切開生検もしくは切除術を行った軟部腫瘍患者95例（悪性60例、良性35例）と腫瘍を有しないコントロール15例の計110例における血清中の hs-CRP値をELISA法(CircuLex®, CycLex Co., Ltd, Nagano, Japan)を用いて測定した。腫瘍症例の性別は男性49例、女性46例で平均年齢は56歳であった。またコントロールの性別は男性6例、女性9例で平均年齢は42歳であった。

（倫理面への配慮）

本研究を行うに当たり、手術における切除を行う前に、血液サンプルや腫瘍サンプルを個人情報保護を前提に使用する旨の同意を得ておこなっている。

#### C. 研究結果

治療前の hs-CRP 値は悪性腫瘍群で中央値が 0.95  $\mu$ g/ml(平均 3.31  $\mu$ g/ml, 範囲 0-16.5  $\mu$ g/ml)であり、良性腫瘍群 0.38  $\mu$ g/ml (平均 0.47  $\mu$ g/ml, 範囲 0-2.57  $\mu$ g/ml)、コントロール 0.57  $\mu$ g/ml(平均 0.73  $\mu$ g/ml, 範囲 0-2.53  $\mu$ g/ml)と比較して有意に上昇していた(ともに  $p<0.0001$ )。また良性腫瘍群とコントロール群では有意差を認めなかった( $p=0.16$ )。また hs-CRP 値と年齢は Spearman の順位相関検定において  $\rho$  値 0.353, $p=0.0006$  と弱い相関を認めていた。良悪性を基準として作成した腫瘍患者 95 例における ROC 曲線では cut-off 値は 0.95  $\mu$ g/ml であり、感度 50%、特異度 94%であった。また、5cm 未満の 30 症例では、悪性腫瘍症例(中央値 1.26  $\mu$ g/ml)が有意に良性腫瘍症例 (0.24  $\mu$ g/ml)よりも hs-CRP 値は高値であった( $p=0.01$ )。

#### D. 考察

軟部腫瘍における良悪性の診断には MRI や CT などの画像検査が有用である。しかし実際には脂肪腫や血管腫などの典型的な腫瘍のぞき、生検を必要とする場合が多い。さらには 5cm 未満の小さい病変の場合は画像検査における質的診断はさらに困難を増す。そのため更なる鑑別診断に有用なツールが求められている。今回の結果より hs-CRP 値は良悪性の診断に有用である可能性が示唆された。5cm 未満の腫瘍に限っても同様の結果であり、今後症例を重ねることによってその有用性の更なる検証が必要である。また年齢との相関も強くはないが認めており、hs-CRP 値とともにさまざまな臨床情報を加えて診断を行う必要があると考えられた。



## E. 結論

本研究により hs-CRP 値は良悪性の診断には有効である可能性が示唆された。しかし hs-CRP 値は高感度であるがゆえに年齢や他の炎症性疾患との関連も無視できないため他の臨床情報を加味する必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Kato H, Matsumine A, et al.:

Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy Inhibits Lung Metastasis in an Osteosarcoma Cell Line  
Oncology, 88(3):139-146, 2014

Niimi R, Matsumine A, et al.:

Cortical Thickness of the Femur and Long-term Bisphosphonate Use  
J Bone Miner Res, 30(2):225-31, 2015

Nakamura T, Matsumine A, et al.:

Determination of the LD50 of acridine orange via intravenous administration in mice in preparation for clinical application to cancer therapy  
In Vivo, 28(4):523-527, 2014

Kataoka K, Matsumine A, et al.:

Bone and Soft Tissue Tumor Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. A randomized phase II/III trial of perioperative chemotherapy with adriamycin plus ifosfamide versus gemcitabine plus docetaxel for high-grade soft tissue sarcoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1306  
Jpn J Clin Oncol, 44(8):765-769, 2014

Niimi R, Matsumine A, et al.:

Determinants associated with bone mineral density increase in response to daily teriparatide treatment in patients with osteoporosis  
Bone, 66:26-30, 2014

Miyazaki T, Matsumine A, et al.:

Bisphosphonate release profiles from magnetite microspheres  
J Biomater Appl, 29(4):543-547, 2014

Nakamura T, Matsumine A, et al.:

Role of high-sensitivity C-reactive protein in the differentiation of benign and malignant soft tissue tumors  
Anticancer Res, 34(2):933-936, 2014

Yamakado K, Matsumine A, et al.:

Radiofrequency ablation for the treatment of recurrent bone and soft-tissue sarcomas in non-surgical candidates  
Int J Clin Oncol, 19(5):955-962, 2014

Nakamura T, Matsumine A, et al.:

Clinical outcomes of Kyocera Modular Limb Salvage system after resection of bone sarcoma of the distal part of the femur: the Japanese Musculoskeletal Oncology Group study  
Int Orthop, 38(4):825-830, 2014

Niimi R, Matsumine A, et al.:

Efficacy of the dynamic radiographs for diagnosing acute osteoporotic vertebral fractures  
Osteoporos Int, 25(2):605-612, 2014

Niimi R, Matsumine A, et al.:

An algorithm using the early changes in PINP to predict the future BMD response for patients treated with daily teriparatide  
Osteoporos Int, 25(1):377-384, 2014

Niimi R, Matsumine A, et al.:

Analysis of daily teriparatide treatment for osteoporosis in men  
Osteoporos Int, in press 2015

明田浩司, 松峯昭彦, 他:

脊椎椎体骨折の追跡コホート調査 既存骨骨折が新規骨折の発生様式に与える影響  
J Spine Res, 5(2):145-150, 2014

浅野貴裕, 松峯昭彦, 他:

上腕皮下に発生した骨外性骨肉腫の1例  
中部日本整形外科災害外科学会雑誌,  
57(2):321-322, 2014

宮村岳, 松峯昭彦, 他:

骨腫瘍と鑑別を要した特発性大腿骨頭壊死症の1例  
中部日本整形外科災害外科学会雑誌,  
57(2):293-294, 2014

奥野一真, 松峯昭彦, 他:  
骨外病変を伴った大腿骨近位悪性骨腫瘍における  
腫瘍用人工関節置換術後の患肢機能の検討  
中部日本整形外科災害外科学会雑誌,  
57(1):25-26, 2014

## 2. 学会発表

Matsubara T, Matsumine A, et al.:  
Acridine Orange Therapy as a New Less-invasive  
Surgery for Recurrent or Aggressive Giant Cell Tumor  
of Bone  
2014 Annual Meeting of American Academy of  
Orthopaedic Surgeons  
(2014.3.11-15 New Orleans, USA)

Akeda K, Matsumine A, et al.:  
Novel concept of Bioactive Pedicle Screw:  
Biocompatibility and Bone-bonding Ability improved  
by chemical and heat Treatments  
2014 Annual Meeting of Orthopaedic Research Society  
(2014.3.15-18 New Orleans, USA)

Matsumine A, et al.:  
Soluble N-cadherin as a Biomarker for Malignant Bone  
and Soft Tissue Tumors  
2014 Annual Meeting of Orthopaedic Research Society  
(2014.3.15-18 New Orleans, USA)

Goto M, Matsumine A, et al.:  
Soluble cd155 As A Biomarker For Malignant Bone  
And Soft Tissue Tumors  
2014 Annual Meeting of Orthopaedic Research Society  
(2014.3.15-18 New Orleans, USA)

Okuno K, Matsumine A, et al.:  
Carbonic Anhydrase iX has the Potential to Predict  
Preoperative chemotherapy effect On human  
Osteosarcoma Patients  
2014 Annual Meeting of Orthopaedic Research Society  
(2014.3.15-18 New Orleans, USA)

Oi T, Matsumine A, et al.:  
Cucurbitacin i (jsi-124) induces Apoptosis in human  
Osteosarcoma cells  
2014 Annual Meeting of Orthopaedic Research Society  
(2014.3.15-18 New Orleans, USA)

Matsubara T, Matsumine A, et al.:  
Tumor Microenvironmental Factors and Acridine  
Orange intensity can Predict clinical Outcome in Soft  
Tissue Sarcoma Patients  
2014 Annual Meeting of Orthopaedic Research Society  
(2014.3.15-18 New Orleans, USA)

Matsubara T, Matsumine A, et al.:  
Acridine Orange Photodynamic Therapy with  
Hydroxyapatite Repairing Reducing the Risc of Local  
Recurrence and Osteoarthritis for Aggressive Giant cell  
Tumor of Bone  
10<sup>th</sup> Annual Asia Pacific Musculoskeletal Tumour  
Society (2014.4.9-11 Melbourne, Australia)

Okuno K, Matsumine A, et al.:  
The Expression of Carbonic Anhydrase IX on Human  
Osteosarcoma Affects Chemotherapy Registance  
10<sup>th</sup> Annual Asia Pacific Musculoskeletal Tumour  
Society (2014.4.9-11 Melbourne, Australia)

Akeda K, Matsumine A, et al.:  
Bioactive pedicle screws produced by chemical and heat  
treatments have improved biocompatibility and  
bone-bonding ability  
41<sup>st</sup> The International Society for the Study of the  
Lumbar Spine (2014.6.3-7 Seoul, Korea)

Wakabayashi H, Matsumine A, et al.:  
Interleukin-6 receptor inhibitor suppresses bone  
metastases in breast cancer cell line  
The American Society for Bone and Mineral Research  
(2014.9.12-15 Texas, USA)

Matsumine A, et al.:  
Intraoperative Extracorporeal Irradiation for  
Hemicortical Autogenous Bone Grafts on Bone and Soft  
Tissue Sarcoma  
19<sup>th</sup> Connective Tissue Oncology Society 2014 Annual  
Meeting (2014.10.15-18 Berlin, Germany)

Ueda T, Matsumine A, et al.:  
Stratified Efficacy Analysis and Pharmacokinetic (PK)  
Analysis of Trabectedin from A Randomized Phase II  
Study Comparing Trabectedin and Best Supportive Care  
(BSC) in Patients (PTS) with Translocation-Related  
Sarcomas (TRS)  
19<sup>th</sup> Connective Tissue Oncology Society 2014 Annual  
Meeting (2014.10.15-18 Berlin, Germany)

服部徹也, 松峯昭彦, 他:  
腫骨に発生した benign fibrous histiocytoma of bone の  
1 例  
第 122 回中部日本整形災害外科学会学術集会  
(2014.4.11-12 岡山)

浅野貴裕, 松峯昭彦, 他:  
メロレオストーシスによる手指関節強直に手術加  
療を行った 1 例  
第 122 回中部日本整形災害外科学会学術集会  
(2014.4.11-12 岡山)

長尾信人, 松峯昭彦, 他:  
当科における脊椎転移手術症例の臨床的検討  
第 122 回中部日本整形災害外科学会学術集会  
(2014.4.11-12 岡山)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:  
高感度 C-reactive protein の軟部腫瘍における臨床的  
意義  
第 87 回日本整形外科学会学術総会  
(2014.5.22-25 神戸)

明田浩司, 松峯昭彦, 他:  
生体活性機能を有する椎弓根スクリューの開発  
第 87 回日本整形外科学会学術総会  
(2014.5.22-25 神戸)

浅沼邦洋, 松峯昭彦, 他:  
軟部腫瘍における血中 typeIV collagen 値の検討  
第 87 回日本整形外科学会学術総会  
(2014.5.22-25 神戸)

松原孝夫, 松峯昭彦, 他:  
軟部肉腫におけるアクリジンオレンジ療法併用腫  
瘍内切除の治療成績  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2014.7.17-18 大阪)

浅沼邦洋, 松峯昭彦, 他:  
骨肉腫における切開生検後の腫瘍性炎症は、再発、  
転移、予後を規定する  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2014.7.17-18 大阪)

松峯昭彦, 他:  
悪性軟部腫瘍に対するパゾパニブの治療成績  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2014.7.17-18 大阪)

服部徹也, 松峯昭彦, 他:  
骨・軟部肉腫標準的化学療法無効例に対する  
gemcitabine, docetaxel 併用化学療法の治療効果の検  
討  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2014.7.17-18 大阪)

松峯昭彦, 他:  
腫瘍用人工関節再置換術の工夫  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2014.7.17-18 大阪)

松原孝夫, 松峯昭彦, 他:  
デスマイド腫瘍に対する外科的および非外科的治  
療成績  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2014.7.17-18 大阪)

松峯昭彦:  
これからの骨・軟部腫瘍の診断と治療  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2014.7.17-18 大阪)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:  
悪性骨・軟部腫瘍肺転移に対してラジオ波焼灼術  
(RFA) を行った症例の検討  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2014.7.17-18 大阪)

浅沼邦洋, 松峯昭彦, 他:  
軟部腫瘍における凝固線溶反応  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2014.7.17-18 大阪)

松峯昭彦, 他:  
腫瘍広範切除後のリンパ漏に対する治療と予防  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2014.7.17-18 大阪)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:  
小児良性骨腫瘍に対するリン酸カルシウム骨セメントを用いた治療成績  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2014.7.17-18 大阪)

奥野一真, 松峯昭彦, 他:  
軟部肉腫患者における術前の全身状態が予後に及ぼす影響  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2014.7.17-18 大阪)

萩智仁, 松峯昭彦, 他:  
急激な臨床経過をたどった延髄転移を来した悪性末梢神経鞘腫瘍の 1 例  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
(2014.7.17-18 大阪)

松峯昭彦:  
腱周囲発生の軟部肉腫に対する、術中放射線照射を併用した腫瘍切除の短期治療成績  
第 52 回日本癌治療学会 (2014.8.28-30 横浜)

浅沼邦洋, 松峯昭彦, 他:  
原発性悪性骨腫瘍における切開生検後の炎症と、再発、転移、予後との関係  
第 123 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会  
(2014.10.3-4 名古屋)

國分直樹, 松峯昭彦, 他:  
幼児腎明細胞肉腫の脛骨近位骨転移に対する治療経験  
第 123 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会  
(2014.10.3-4 名古屋)

柿本拓也, 松峯昭彦, 他:  
大腿骨近位部腫瘍に対する腫瘍用人工骨頭置換術後の患肢機能および脱臼例の検討  
第 123 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会  
(2014.10.3-4 名古屋)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:  
大腿骨頸部に発生した良性骨腫瘍の治療  
第 123 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会  
(2014.10.3-4 名古屋)

奥野一真, 松峯昭彦, 他:  
側胸部に発生した濾胞樹状細胞肉腫の 1 例  
第 123 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会  
(2014.10.3-4 名古屋)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:  
好中球リンパ球分画比と C-reactive protein は軟部肉腫症例における予後予測因子である  
第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2014.10.9-10 鹿児島)

大井徹, 松峯昭彦, 他:  
骨肉腫に対する Cucurbitacine I の有効性  
第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2014.10.9-10 鹿児島)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:  
高感度 C-reactive protein は 5cm 以下の軟部腫瘍の良悪性診断に有効か  
第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2014.10.9-10 鹿児島)

辻井雅也, 松峯昭彦, 他:  
関節近傍に発生した悪性軟部腫瘍に対する皮弁術と処理組織による切除後再建の治療成績  
第41回日本マイクロサージャリー学会学術集会  
(2014.12.4-5 京都)

國分直樹, 松峯昭彦, 他:  
骨軟部腫瘍切除後の骨欠損に対する血管柄付き骨移植術と処理骨を併用した再建術の経験  
第41回日本マイクロサージャリー学会学術集会  
(2014.12.4-5 京都)

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