

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 尾崎 敏文 岡山大学大学院整形外科学 教授

研究要旨 骨肉腫細胞株に対して、腫瘍特異的に抗腫瘍効果を発揮するウイルス製剤（OBP-301）と第3世代ビスホスホネートであるゾレドロン酸（Zoledronic acid:ZOL）の併用効果を検討した。In vitro では OBP-301、ZOL とともに単独で抗腫瘍効果を発揮し、併用によって相加～相乗的な抗腫瘍効果をもたらした。ZOL 単独よりも OBP-301 と併用した際にアポトーシスの増強効果を認めた。また骨同所性マウスモデルにおいては OBP-301、ZOL 単独治療群より、併用治療群において腫瘍増殖の抑制を示し、ZOL および併用治療群で骨破壊抑制効果を認めた。OBP-301 と ZOL の併用治療は抗腫瘍効果の増強をもたらすばかりでなく、骨破壊の抑制も可能であり、原発性悪性骨腫瘍である骨肉腫に対して有用な治療法となる。

A. 研究目的

我々は腫瘍特異的に増殖し腫瘍融解を来すよう設計されたウイルス製剤(OBP-301)を開発し、その OBP-301 が骨肉腫細胞株に対して抗腫瘍効果を示すことを確認した。しかしながら OBP-301 抵抗性骨肉腫細胞株の存在や in vivo マウスモデルにおいて骨破壊の抑制が困難という問題を認めた。癌の骨転移や多発性骨髄腫に対し、骨破壊抑制のために第3世代ビスホスホネートであるゾレドロン酸（ZOL）が使用されているが、ZOL は骨破壊抑制効果の他、骨肉腫に対する抗腫瘍効果や他の抗がん剤との併用により抗腫瘍効果の相乗的な増強が報告されている。今回、OBP-301 において認められた問題点の解決策として ZOL を併用治療することで、骨肉腫に対する有用な治療法となり得るか検討した。

B. 研究方法

ヒト骨肉腫細胞株(143B, MNNG/HOS, SaOS-2, U2OS)を用いて検討を行った。OBP-301およびZOLの抗腫瘍効果をXTT-assayを用いて評価した。併用時の相乗効果をcombination indexを算出し検討した。細胞死に関する検討としてアポトーシスの誘導を評価した。アポトーシスの評価はwestern blotによるcleaved-PARPの発現変化を、DAPI染色による核の断片化の確認を行った。またreal-time PCRを用いてZOLがOBP-301の増殖に与える影響を評価した。In vivoではluciferaseを導入した143B細胞を用いて脛骨同所性マウスモデルを作成し、IVIS imaging systemおよび μ -CTを用いて抗腫瘍効果および骨破壊抑制効果の検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究において動物実験を行うにあたり、「岡山大学における動物実験規則」に従い、詳細な動物実験に関する計画書を作成・提出し、所定の手続きは完了しており、その規定に従っている。動物実験の際には、「実験動物の飼育及び保管並びに苦痛軽減に関する基準」に従い、外科的な処置を行う際には適切な麻酔を行い、動物に無用な苦痛を与えないように最大限の注意を払った。

C. 研究結果

すべての骨肉腫細胞株において OBP-301 および ZOL 単独投与で時間および濃度依存性の抗腫瘍効果を認めた。また併用により相加から相乗効果を認めた。ZOL によって濃度依存的に cleaved-PARP の増加、核の断片化を認めアポトーシス誘導を確認した。また OBP-301 との併用により、ZOL 単独と比較して cleaved-PARP の増加を認めた。ZOL による OBP-301 の増殖抑制は認めなかった。マウス同所性モデルでは OBP-301 単独群、ZOL 単独群と比較して併用群では有意に腫瘍増殖を抑制し、ZOL 単独群、併用群において骨破壊の抑制効果がみられた。

D. 考察

我々は腫瘍特異的に抗腫瘍効果をもたらす OBP-301 の骨軟部腫瘍に対する有用性を報告してきた。また近年、骨肉腫細胞に対して ZOL の抗腫瘍効果や他の抗がん剤との併用における相乗効果が報告されている。今回、骨肉腫に対して OBP-301 と ZOL の併用により抗腫瘍効果の相加から相乗的

な増強作用が認められ、そのメカニズムとしてはアポトーシスの増強作用が考えられた。今後、抗腫瘍効果の増強メカニズムの詳細な解明が必要であるが、骨肉腫に対する治療法の1つとして期待がもたらされる結果となった。また OBP-301 単独では抑制しきれなかった骨破壊を ZOL により抑制することが可能であった。他の癌腫や骨腫瘍においてもこれらの併用治療の有用性が確認されれば、症例数の多い転移性骨腫瘍や他の原発性骨腫瘍などに応用可能でありさらなる可能性が広がる。

E. 結論

OBP-301 に加え、ZOL を用いることはアポトーシス増強を介した相乗的な抗腫瘍効果に加え、骨破壊の抑制効果が得られた。骨肉腫に対しての有用な治療となり得る。

F. 研究発表

1. 論文発表

Fujiwara T, Ozaki T, et al.:

RPN2 Gene Confers Osteosarcoma Cell Malignant Phenotypes and Determines Clinical Prognosis
Mol Ther Nucleic Acids, 2;3:e189, 2014

Fujiwara T, Ozaki T, et al.:

MicroRNAs in soft tissue sarcomas: overview of the accumulating evidence and importance as novel biomarkers
Biomed Res Int, 2014;592868, 2014

Fujiwara T, Ozaki T, et al.:

Clinical relevance and therapeutic significance of microRNA-133a expression profiles and functions in malignant osteosarcoma-initiating cells
Stem Cells, 32(4):959-973, 2014

Nakada E, Ozaki T, et al.:

Long-term follow-up of resection-replantation for sarcoma in the distal radius
J Orthop Sc, 19(5):832-837, 2014

武田健, 尾崎敏文, 他:

主訴からみる診察フローチャート
関節外科, 33巻4月増刊, 128-142, 2014

藤原智洋, 尾崎敏文, 他:

軟部腫瘍の診察における評価法の活用
関節外科, 2014年10月増刊号, 182-210, 2014

藤原智洋, 尾崎敏文, 他:

miRNAの発現抑制による骨肉腫を含むがん治療への応用
医薬ジャーナル, 50巻12月, 97-104, 2014

2. 学会発表

Yamakawa Y, Ozaki T, et al.:

Combination therapy of telomerase-specific oncolytic adenovirus and zoledronic acid in human osteosarcoma cells
The 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research
(2014.4.5-9 San Diego, USA)

山川泰明, 尾崎敏文, 他:

骨肉腫におけるゾレドロン酸とテロメラーゼ依存性腫瘍融解アデノウイルスの併用療法
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)

山川泰明, 尾崎敏文, 他:

骨転移におけるゾレドロン酸と腫瘍融解アデノウイルスの併用治療
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

骨肉腫患者の肺転移症例に対する治療戦略

担当責任者 米本 司 千葉県がんセンター整形外科 部長

研究要旨 原発巣が制御された少数個の遠隔転移に対し局所治療を行い得る状態を oligo-recurrence と呼び、予後の改善が見込めることが報告されている。骨肉腫肺転移患者の予後因子解析を行い、骨肉腫における oligo-recurrence の条件を提案することを目的とした。当院で原発巣の根治的治療および肺転移巣切除術を施行した骨肉腫患者 71 例を対象とした。71 例 151 回の肺転移巣切除術が施行された。多変量解析の結果、不完全切除（ハザード比 3.42）、1 年未満の無転移期間（1.97）、4 個以上の転移巣（2.42）、および 30mm 以上の総転移巣最大径（2.19）が有意な予後不良因子であった。骨肉腫患者における oligo-recurrence は、1 年以上の無転移期間があり、3 個以下および合計最大径が 30mm 未満の肺転移巣が、完全切除できる場合と提案する。

A. 研究目的

骨肉腫肺転移は完全切除によりしばしば治癒に至ることが知られている。近年他癌腫において、原発巣が制御された少数個の遠隔転移に対し局所治療を行い得る状態を oligo-recurrence とし、予後の改善が見込めることが示唆されている。本研究の目的は、骨肉腫肺転移患者の予後因子解析を行うことで、骨肉腫における oligo-recurrence の条件を提案することである。

B. 研究方法

1976年から2011年の間に、当院で原発巣に対する根治的治療および肺転移巣に対し1回以上の肺転移巣切除術を施行された骨肉腫患者を対象とした。臨床病理学的情報を収集し、単変量および多変量解析による予後因子解析を肺転移巣切除術単位で行った。肺転移巣は切除後病理学的に確認されたもののみを対象とした。

（倫理面への配慮）

本研究の実施に当たり、院内の倫理審査委員会の承認を得た。また、個人情報の保護に十分注意した。

C. 研究結果

71 例中 47 例（66%）で 2 回以上の肺転移巣切除術が施行されており、最大施行数は 6 回であった。151 回の肺転移巣切除術において、切除転移巣数は 1-20 個（中央値 2 個）であり、全転移巣の合計最大径は 8-120mm（中央値 20mm）であった。3 年全生存率は 41.7%（95%CI 34.0-50.0%）であった。単変量解析では不完全切除、肺外転移の有無、無転移期

間、肺転移の個数、総転移巣最大径が有意な予後因子となった。多変量解析の結果、不完全切除（ハザード比 3.42）、1 年未満の無転移期間（1.97）、4 個以上の転移巣（2.42）、および 30mm 以上の総転移巣最大径（2.19）が有意な予後不良因子であった。

D. 考察

今回の検討で骨肉腫肺転移例の予後良好因子とされた、1 年以上の無転移期間、肺転移数が 3 個以下、肺転移の合計最大径が 30mm 未満、完全切除可能、これらの条件を全経過中で満たしていた 10 例の 10 年全生存率は 90.0%であり、それ以外の症例（17.5%）と比較し有意に予後良好であった（ $P=0.0002$ ）。

E. 結論

骨肉腫患者における oligo-recurrence は、1 年以上の無転移期間があり、3 個以下および合計最大径が 30mm 未満の肺転移巣が、完全切除できる場合と提案する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Iwata S, Yonemoto T, et al.:

Prognostic factors in elderly osteosarcoma patients: A multi-institutional retrospective study of 90 cases
Ann Surg Oncol, 21:263-268, 2014

Iwata S, Yonemoto T, et al.:
Impact of infiltrative growth on the outcome of patients
with undifferentiated pleomorphic sarcoma and
myxofibrosarcoma
J Surg Oncol, 110:707-711, 2014

Yonemoto T, et al.:
The prognosis of osteosarcoma occurring as second
malignancy of childhood cancers may be favorable:
Experience of two cancer centers in Japan
Int J Clin Oncol, in press 2014

Tsujimura H, Yonemoto T, et al.:
Successful treatment of histiocytic sarcoma with
induction chemotherapy consisting of dose-escalated
CHOP plus etoposide and upfront consolidation
auto-transplantation
Int J Hematol, 100:507-510, 2014

Koike M, Yonemoto T, et al.:
Development of the Japanese version of the
Minneapolis-Manchester Quality of Life Survey of
Health - Adolescent Form (MMQL-AF) and
investigation of its reliability and validity
Health Qual Life Outcomes, 12:127, 2014

2. 学会発表

Yonemoto T, et al.:
Intra- and inter-patient comparison of efficacy between
two phase II studies of trabectedin (T) in patients (pts)
with translocation-related sarcomas (TRS); a
randomized comparative study (study-C) and a single
arm study (study-S)
39th European Society for Medical Oncology (ESMO)
Congress (2014.9.26-30 Madrid, Spain)

米本司, 他:
小児がんの二次がんとして発生した骨肉腫の予後
は良好かもしれない: 2 つのがんセンターからの報
告
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)

米本司, 他:
小児がんの二次がんとして発生した骨肉腫の予後
は良好かもしれない
第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会
(2014.11.28-30 岡山)

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

悪性軟部腫瘍に対するパゾパニブの治療効果に関する研究

担当責任者 森岡 秀夫 慶應義塾大学医学部整形外科 専任講師

研究要旨 悪性軟部腫瘍患者に対してパゾパニブを投与した 12 例の治療成績について後方視的に検討した。投与期間は中央値 5 か月で、治療抗効果判定は PR 1 例、SD2 例、PD 8 例、不明 1 例であった。無増悪期間は 1 から 17 か月、中央値 5 か月であった。類上皮肉腫症例で、治療効果が認められ、パゾパニブが考慮すべき治療選択肢の一つになりうると考えられた。最大用量で開始した症例では、副作用のため減量もしくは中止した症例があり、開始投与量に関して今後の検討が必要と思われた。

A. 研究目的

マルチキナーゼ阻害薬であるパゾパニブは、悪性軟部腫瘍に対して認可された初めての分子標的薬治療薬である。本剤を用いた現在の治療成績を解析し、悪性軟部腫瘍に対するパゾパニブ効果について後方視的に検討した。

B. 研究方法

2012 年以降、当科でパゾパニブを投与した男性 9 例、女性 3 例、計 12 例を対象とした。投与開始時年齢は、18 歳から 75 歳、中央値 53 歳であり、組織型は、類上皮肉腫 2 例、平滑筋肉腫 2 例、MPNST 2 例、胞巣上軟部肉腫、間葉系軟骨肉腫、孤在性線維性腫瘍、硬化性類上皮線維肉腫、滑膜肉腫、未分化多形肉腫、各 1 例であった。発生部位は、後腹膜 2 例、下腿 2 例、鼠径部 2 例、大腿部 2 例、臀部、足部、副咽頭腔、腹壁、各 1 例であった。これらの症例について、パゾパニブの投与量、投与期間、RECIST 基準に基づいた治療効果、無増悪期間、副作用につき検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は当院の倫理規定に基づく後ろ向き臨床研究であり、研究による患者への不利益は発生しないと考えられる。また、個人情報情報は削除された臨床データで解析されており、この点についても配慮がなされている。

C. 研究結果

開始投与量は承認用量である 800mg が 9 例、400mg が 3 例であった。最終投与量は、800mg が 6 例、400mg が 5 例、200mg が 1 例であり、800mg で開始された 9 例中 4 例が副作用のために減量ないしは中止となっていた。投与期間は、1 か月から 19

か月、中央値は 5 か月であった。治療抗効果判定は PR 1 例、SD2 例、PD 8 例、不明 1 例であり、無増悪期間は 1 から 17 か月、中央値は 5 か月であった。類上皮肉腫 2 例で SD 以上の効果が得られていた。主な副作用は、倦怠感、下痢、手足症候群、高血圧などであった。

D. 考察

悪性軟部腫瘍に対する有効な化学療法は、現在のところ限定的であり、パゾパニブの登場は、新たな治療の選択肢となりえる。本研究の対象症例中、本来化学療法に対する感受性が乏しいとされる類上皮肉腫症例で治療効果が認められており、パゾパニブは考慮すべき治療選択肢の一つになりえると考えられた。血液毒性以外の副作用の頻度が多く、開始投与量に関して検討を要すると思われた。

E. 結論

悪性軟部腫瘍患者に対してパゾパニブを投与した 12 例の治療成績について検討した。既存の化学療法に抵抗性の腫瘍にも一定の治療効果が認められ、パゾパニブは考慮すべき治療選択肢の一つになりうると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamazaki F, Morioka H, et al.:

Successful treatment of metastatic rhabdomyosarcoma with radiochemotherapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Jpn J Clin Oncol, 45(2): 225-228, 2014

Fukuda S, Morioka H, et al.:
Computed tomography-guided resection of osteoid
osteoma of the sacrum: a case report
J Med Case Rep, 18;8:206, 2014

Kobayashi E, Morioka H, et al.:
MicroRNA Expression and Functional Profiles of
Osteosarcoma
Oncology, 86(2):94-103, 2014

Mori T, Morioka H, et al.:
TNF α promotes osteosarcoma progression by
maintaining tumor cells in an undifferentiated state
Oncogene, 33:4236-4241, 2014

Kanagawa H, Morioka H, et al.:
Mycobacterium tuberculosis promotes arthritis
development through toll-like receptor 2
J Bone Miner Metab, in press 2014

Kikuta K, Morioka H, et al.:
Global protein-expression profiling for reclassification
of malignant fibrous histiocytoma
Biochim Biophys Acta, in press 2014

Kikuta K, Morioka H, et al.:
An analysis of factors related to the tail-like pattern of
myxofibrosarcoma seen on MRI
Skeletal Radiol, 44(1):55-62, 2014

Nakayama R, Morioka H, et al.:
Clinical Outcome after Bone Metastasis (BM) Surgery
in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma
(DTC): A Retrospective Study of 40 Cases
Jpn J Clin Oncol, 44(10):918-925, 2014

Sato Y, Morioka H, et al.:
The vitamin D analogue ED71 but Not 1,25(OH) $_2$ D $_3$
targets HIF1 α protein in osteoclasts
PLoS One, 6;9(11):e111845, 2014

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
臨床整形外科, 49(8):723-728, 2014

増田秀輔, 森岡秀夫, 他:
脛骨遠位に発生した淡明細胞型軟骨肉腫の 1 例
関東整災誌, 45(2):129-134, 2014

須佐美知郎, 森岡秀夫, 他:
【人工関節置換術-最新の知見】 特殊な疾患、高度
の変形を伴う例に対する人工関節 腫瘍 小児下
肢悪性骨腫瘍に対するセラミックス製人工顆を用
いた患肢温存手術
別冊整形外科, 65:218-221, 2014

須佐美知郎, 森岡秀夫, 他:
【整形外科の手術手技-私はこうしている】 脊椎・
骨盤・体幹 体幹 胸骨悪性腫瘍の治療成績
別冊整形外科, 66:241-244, 2014

2. 学会発表

Nishimoto K, Morioka H, et al.:
Clinical results and prognostic factors in osteosarcoma
with lung metastases
10th Annual Asia Pacific Musculoskeletal Tumour
Society (2014.4.9-11 Melbourne, Australia)

Hirozane T, Morioka H, et al.:
Autophagy inhibitions suppresses therapy-induced
senescence and and enhances anti-tumor effects of
cisplatin on osteosarcoma cells
10th Annual Asia Pacific Musculoskeletal Tumour
Society (2014.4.9-11 Melbourne, Australia)

Susa M, Morioka H, et al.:
Limb salvage surgery for malignant bone tumor of
extremities in children and adolescents: long-term
follow-up
10th Annual Asia Pacific Musculoskeletal Tumour
Society (2014.4.9-11 Melbourne, Australia)

Naito Y, Morioka H, et al.:
Phase II study of eribulin mesylate in patients with
advanced soft tissue sarcoma (STS)
ASCO Annual Meeting (2014.5.30-6.3 Chicago, USA)

Tanaka K, Morioka H, 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 the data from Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0304)
ASCO Annual Meeting (2014.5.30-6.3 Chicago, USA)

Kikuta K, Morioka H, et al.:
An analysis of clinicopathological fractures related to the tail-like pattern of myxofibrosarcoma on MRI
19th Connective Tissue Oncology Society 2014 Annual Meeting (2014.10.15-18 Berlin, Germany)

Takafumi U, Morioka H, 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)
19th Connective Tissue Oncology Society 2014 Annual Meeting (2014.10.15-18 Berlin, Germany)

西村瑤子, 森岡秀夫, 他:
特徴的な組織像を根拠に大腿骨アダマンチノーマの肺転移と診断した1例
第103回日本病理学会総会 (2014.4.24-26 広島)

西本和正, 森岡秀夫, 他:
骨肉腫肺転移例の治療成績と予後因子の検討
第87回日本整形外科学術総会 (2014.5.22-25 神戸)

森岡秀夫, 他:
進行期悪性骨・軟部腫瘍に対するCTガイド下経皮的凍結融解壊死療法
第87回日本整形外科学術総会 (2014.5.22-25 神戸)

西田佳弘, 森岡秀夫, 他:
本邦における四肢横紋筋肉腫の外科治療に関するアンケート調査
第87回日本整形外科学術総会 (2014.5.22-25 神戸)

内藤陽一, 森岡秀夫, 他:
【分子標的治療薬の時代へ-その基礎と臨床】 進行又は再発軟部肉腫患者を対象としたエリブリンの臨床第2相試験
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)

森岡秀夫, 他:
【分子標的治療薬の時代へ-その基礎と臨床】 日本人骨巨細胞腫患者を対象とした抗RANKL抗体デノスマブの第II相臨床試験-第1回データカットオフ時点での中間解析結果-
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)

須佐美知郎, 森岡秀夫, 他:
【骨・軟部腫瘍に対するIVR】 再発・転移性悪性骨・軟部腫瘍に対するCTガイド下凍結融解壊死療法
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)

穴澤卯圭, 森岡秀夫, 他:
類骨骨腫に対し電気メスを用いたCTガイド下経皮的切除・焼灼術を行った52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)

高松広周, 森岡秀夫, 他:
距骨に発生した軟骨芽細胞腫の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)

関田哲也, 森岡秀夫, 他:
膝関節近傍に発生した筋肉内血管腫に対し膝関節鏡下切除を行った3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)

西本和正, 森岡秀夫, 他:
当科における巨大デスマイドの治療成績
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)

菊田一貴, 森岡秀夫, 他:
皮下軟部腫瘍の診断治療の現状に関するアンケート調査
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)

菊田一貴, 森岡秀夫, 他:
皮下軟部腫瘍の診断治療の現状に関するアンケート調査
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)

渡部逸央, 森岡秀夫, 他:
肘発生の軟部肉腫の治療成績
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)

須佐美知郎, 森岡秀夫, 他:
小児下肢悪性骨腫瘍に対する患肢温存手術の長期成績
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)

山口さやか, 森岡秀夫, 他:
イマチニブは PDGFR β を発現する骨肉腫に対しても十分な抗腫瘍効果を呈さない
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)

須佐美知郎, 森岡秀夫, 他:
胸骨悪性腫瘍の治療経験
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)

西本和正, 森岡秀夫, 他:
ヒストンアセチル化酵素阻害剤 MS-275 は mir-17-92 の抑制を介して骨肉腫細胞の Fas 受容体を上昇させる
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)

西田佳弘, 森岡秀夫, 他:
横紋筋肉腫の診断と治療 横紋筋肉腫外科治療に関するアンケート調査より
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)

西田佳弘, 森岡秀夫, 他:
日本人骨巨細胞腫患者を対象とした抗 RANKL 抗体デノスマブの第 II 相臨床試験
第 52 回日本癌治療学会 (2014.8.28-30 横浜)

田仲和宏, 森岡秀夫, 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 (2014.8.28-30 横浜)

杉浦英志, 森岡秀夫, 他:
分子標的治療薬の時代へ 臨床編 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タティブケアを比較した第 II 相臨床試験
第 52 回日本癌治療学会 (2014.8.28-30 横浜)

雨宮剛, 森岡秀夫, 他:
ゲムシタビン、ドセタキセル療法が奏功した大腿骨平滑筋肉腫の 1 例
第 63 回東日本整形災害外科学会
(2014.9.19-20 東京)

井上貴文, 森岡秀夫, 他:
下腿深部に発生したグロームス腫瘍の 1 例
第 63 回東日本整形災害外科学会
(2014.9.19-20 東京)

齊藤誠人, 森岡秀夫, 他:
示指中節部掌側に発生した骨外性軟骨腫の 1 例
第 63 回東日本整形災害外科学会
(2014.9.19-20 東京)

小林英介, 森岡秀夫, 他:
メタボリックエラーを利用した骨・軟部肉腫の新規治療開発
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

iPS 細胞作製技術を用いた明細胞肉腫の発生メカニズム解析

担当責任者 大野 貴敏 岐阜大学大学院医学系研究科整形外科学 准教授

研究要旨 明細胞肉腫（clear cell sarcoma; CCS）は腱・筋膜近傍に好発する極めて稀な悪性軟部腫瘍である。CCS 発生において染色体相互転座により生じる *EWS/ATF1* が、がん遺伝子として重要な役割を示すことは知られているが、肉腫の起始細胞をはじめとして肉腫発生メカニズムについては十分に理解されていない。

我々は過去に報告したマウス CCS モデルから得られた肉腫細胞株を初期化し、人工多能性幹細胞（iPS 細胞）を作製した。また、この肉腫由来 iPS 細胞を様々な細胞種へと再び分化させることに成功した。様々な細胞種で *EWS/ATF1* 発現を誘導したところ、細胞はがん遺伝子変異、染色体異常を有しているものの、筋膜・腱膜といった特定の部位のみに肉腫を形成した。

本研究結果から *EWS/ATF1* による発がんは腱膜・筋膜周囲に存在する特定の細胞種でのみ誘導されることが示唆された。また細胞種特異的なエピゲノム状態、転写ネットワークと *EWS/ATF1* の作用には重要な関連があることが示唆された。

A. 研究目的

明細胞肉腫（clear cell sarcoma; CCS）は染色体相互転座 $t(12;22)$ により生じる融合がん遺伝子 *EWS/ATF1* によって生じることが知られている。好発部位は腱、筋膜周囲であるが正確な肉腫の起始細胞は同定されておらず、*EWS/ATF1* 以外の発がん関連因子の必要性など肉腫発生メカニズムについては十分理解されていない。本研究の目的は iPS 細胞作製技術を用いて CCS 起始細胞を同定すること、CCS 発生メカニズムの理解を深めることである。

B. 研究方法

1. ドキシサイクリン（Dox）により *EWS/ATF1* 発現が調節できる CCS モデルマウスから得られた肉腫細胞株 G1297 (Yamada K et al. JCI 2013) を使用した。これらに山中 4 因子である *OCT3/4*, *SOX2*, *KLF4*, *cMYC* をレトロウイルスベクターにより導入した。iPS 細胞の多能性評価として 1. 多能性関連遺伝子発現（Realtime PCR 法）、2. 奇形種形成能、3. キメラマウス寄与能を評価した。得られた iPS 細胞が肉腫由来のがん遺伝子異常および染色体異常を有することを Exon シークエンス法および Comparative Genomic Hybridization 法（CGH）により評価した。
2. 肉腫 iPS 細胞を種々の細胞種へ分化させるため、肉腫 iPS 細胞の胚盤胞への注入および偽妊

娠マウスの子宮内移植を行い、キメラマウスを作製した。肉腫 iPS 細胞は HA-tag により標識されている。キメラマウス体内における iPS 細胞由来細胞の存在は組織標本の免疫染色（抗 HA 抗体）により確認した。

3. キメラマウスに Dox を投与し、がん遺伝子異常を有する種々の分化細胞において *EWS/ATF1* を誘導した。*EWS/ATF1* 誘導性肉腫の発生の有無およびその発生部位を調査した。

C. 研究結果

1. G1297 に山中 4 因子を導入すると低頻度ながら iPS 細胞様のコロニー形態を示す細胞が得られた。Realtime PCR 法にて肉腫 iPS 細胞株は多能性関連遺伝子 *Nanog*, *Oct3/4* (内因性) を胚性幹細胞（ES 細胞）と同程度発現していることを確認した。肉腫由来 iPS 細胞を免疫不全マウスの皮下へ移植すると三胚葉からなる奇形種を形成した。また本細胞の胚盤胞への注入および偽妊娠マウスの子宮内移植を行った結果、キメラマウスの作製に成功した。Exon シークエンスおよび CGH による遺伝子変異解析、染色体解析の結果、肉腫 iPS 細胞は G1297 特異的遺伝子異常、染色体異常を保持していた。
2. キメラマウスの全身臓器の組織標本を作製し、抗 HA 抗体を用いた免疫染色を行った。肉腫

iPS 細胞由来の細胞が腸管、肝臓、心臓、腎臓、皮膚などの全身の様々な臓器および組織に存在していることが確認された。

3. キメラマウスに Dox を投与し、全身臓器に存在する肉腫 iPS 細胞由来の細胞において *EWS/ATF1* 発現を誘導した。がん遺伝子異常を有するものの *EWS/ATF1* 発現によっても腸管、肝臓、心臓、腎臓、皮膚などに存在する細胞では肉腫形成は誘導されなかった。ヒト CCS の好発部位である腱、筋膜周囲のみ肉腫形成を認めた。また詳細な組織学的解析により筋膜を形成する細胞、筋膜近傍の結合組織に存在する細胞が細胞増殖を開始することが判明した。

D. 考察

今回 CCS モデルマウスに発生した *EWS/ATF1* 誘導性肉腫細胞を初期化、さらに様々な細胞種へと再分化することに成功した。一般的にがんとは遺伝子異常の疾患と考えられている。しかし、腸管、肝臓、心臓などの非肉腫起始細胞においては CCS に必須である融合遺伝子 *EWS/ATF1* とがん遺伝子異常、染色体異常があっても肉腫形成は誘導されず、筋膜、筋膜周囲の特異的細胞に肉腫を誘導した（細胞種特異的発がん）。この結果は起始細胞という細胞種特異的なエピゲノム状態、転写ネットワークと *EWS/ATF1* の作用に重要な関連があることを示唆していると思われる。本研究を新規治療へと進展させるべく、明細胞肉腫の発生メカニズムの解析を深め、特異的治療ターゲット同定につなげたい。

E. 結論

1. マウス *EWS/ATF1* 誘導性肉腫細胞株から iPS 細胞を作製した。
2. がん遺伝子異常を有するが肉腫 iPS 細胞は多能性を有していた。
3. *EWS/ATF1* による発がんは筋膜、筋膜周囲の特異的細胞においてのみ生じる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nagano A, Ohno T, et al.:

Malignant solitary fibrous tumor of the lumbar spinal root mimicking schwannoma: a case report
Spine J, 14:e17-e20, 2014

Kato H, Ohno T, et al.:

Intraosseous schwannoma of the ilium
Clin Imaging, 39:61-164, 2015

寺村易予, 大野貴敏, 他:

血管平滑筋腫の5例 MRI所見とアザン染色を含めた病理所見の対比
Japanese Journal of Clinical Radiology,
59:449-453, 2014

永野昭仁, 大野貴敏, 他:

遺伝性多発性外骨腫症に伴う前腕変形に対して延長術を施行した5例
中部日本整形外科災害外科学会雑誌, 57:759-760,
2014

2. 学会発表

Ohno T:

Minimized surgery for patients with malignant bone tumor treated by continuous intra-arterial infusion chemotherapy
The 24th Japanese-Korean Combined Orthopaedic Symposium (2014.6.5-6 箱根, 日本)

永野昭仁, 大野貴敏, 他:

遺伝性多発性外骨腫症に伴う前腕変形に対して延長術を施行した5例
第122回中部日本整形外科災害外科学会
(2014.4.11-12 岡山)

永野昭仁, 大野貴敏, 他:

治療に難渋した脛骨悪性骨腫瘍の1例
第31回骨軟部腫瘍治療法検討会
(2014.6.21 名古屋)

大野貴敏, 他:

類骨骨腫に対するCTガイド下ラジオ波焼灼術による低侵襲手術
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)

永野昭仁, 大野貴敏, 他:

当科における Myxofibrosarcoma 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)

西田佳弘, 大野貴敏, 他:

横紋筋肉腫の診断と治療: 横紋筋肉腫外科治療に関するアンケート調査より
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)

河村真吾, 大野貴敏, 他:

EWS/ATF1 誘導性肉腫細胞株由来 iPS 細胞作成の試み
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)

大島康司, 大野貴敏, 他:

炎症性筋線維芽細胞性腫瘍の治療経験
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)

永野昭仁, 大野貴敏, 他:

右大腿骨骨腫瘍の 1 例
第 80 回東海骨軟部腫瘍研究会
(2014.9.6 名古屋)

小川貴大, 大野貴敏, 他:

右肩悪性軟部腫瘍広範切除術後に広背筋皮弁を用いて三角筋の機能再建を行った一例
第 123 回中部日本整形外科災害外科学会
(2014.10.3-4 名古屋)

河村真吾, 大野貴敏, 他:

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

次田雅典, 大野貴敏, 他:

Ewing 肉腫細胞は、融合遺伝子 EWS/Fli-1 の mRNA を microvesicle 中に分泌している
第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2014.10.9-10 鹿児島)

大野貴敏:

小児の骨軟部腫瘍
第 12 回東海小児整形外科研修会
(2014.12.21 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

小児期・青年期の骨肉腫の診断に対する血清アルカリフォスファターゼ
の新しい評価方法に関する研究

担当責任者 下瀬 省二 広島大学大学院医歯薬保健学研究院整形外科 准教授

研究要旨 小児期に好発する骨肉腫は早期発見、早期治療が重要である。そのためには、外来診察において、できるだけ早期に骨肉腫の可能性を判断し、組織検査の要否を決定する必要がある。骨肉腫において血清アルカリフォスファターゼが高値になることは知られているが、成長期には正常でも高値を示し、その評価は困難である。新たな簡便な評価方法を考案し検討した。

A. 研究目的

血清アルカリフォスファターゼ（ALP）の高値は成人の骨肉腫の診断に有用であるが、10代においては年齢、性別、思春期により影響を受けるため、血清ALP値の異常を判断することは容易ではない。一方、血清酸フォスファターゼ（ACP）値は小児期、青年期に血清ALP値と類似した2峰性ピークのパターンを示すことから、血清ALP値と血清ACP値には強い相関があり、ALPとACPとの比（ALP/ACP）はあまり変化がなく、10代の骨肉腫の診断において有用であるという仮説を立てた。

本研究の目的は、血清ALP値と血清ACP値の相関関係を調べ、小児期、青年期の骨肉腫の鑑別診断におけるALP/ACPの有用性を検討することである。

B. 研究方法

1歳から18歳までの入院患者538例（骨肉腫24例、他の悪性骨腫瘍8例、良性骨腫瘍56例、非骨腫瘍（コントロール群）450例）を後ろ向きに調査した。手術前検査として同時に採取された血清ALP値と血清ACP値を評価した。

（倫理面への配慮）

本研究の実施に当たり、院内の倫理審査委員会の承認を得た。また、本研究は患者の血液検査データなどの個人情報が含まれるため、その取扱いには十分注意した。

C. 研究結果

コントロール群において、血清ALP値と血清ACP値は有意な相関を示した（男性 $r=0.805$ 、女性 $r=0.860$ ）（図1）。

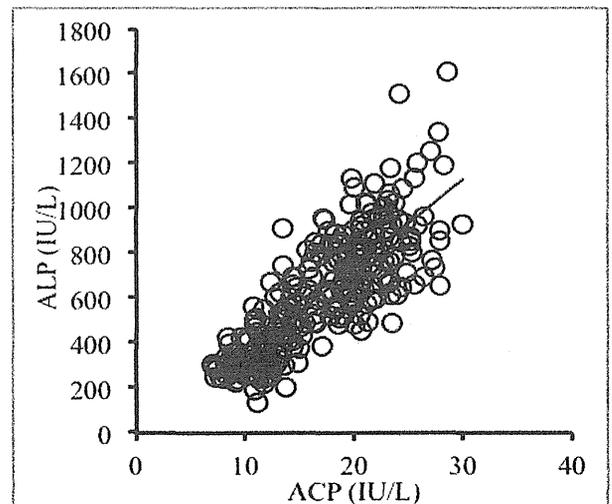


図1. 血清ALP値とACP値の相関（男性）
有意な相関を示す（ $r=0.805$ ）。

コントロール群では血清 ALP 値と ACP 値は、ともに生下時に高く、以後漸減し、再び思春期に高くなるという 2 峰性ピークのパターンを示した。男性では 17 歳で成人値まで低下し、女性では 15 歳で成人値に低下した (図 2)。

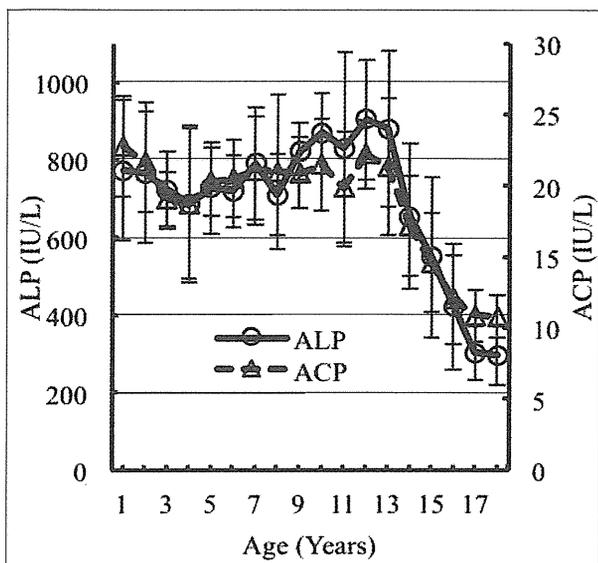


図 2. 血清 ALP と ACP 値の年齢別の値 (男性)。類似のパターンを示す。

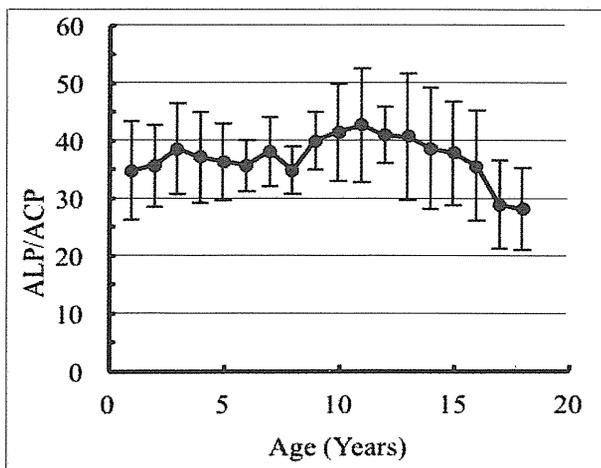


図 3. ALP/ACP の年齢別の値
ほぼ一定の値を示す。

コントロール群における ALP/ACP は年齢、性別による変動がほとんどなく、ほぼ一定の値を示した (図 3)。

骨肉腫とコントロール群を鑑別するための ROC 曲線による解析では、cut-off 値は血清 ALP 値および ALP/ACP がそれぞれ、男性で 956 (IU/L) および 50.9、女性で 748 (IU/L) および 43.3 であった。骨肉腫の診断における血清 ALP 値および ALP/ACP の感度、特異度はそれぞれ、男性で 50.0%、89.0% および 60.0%、94.1%、女性で 61.5%、72.7% および 69.2%、84.2% であった。

D. 考察

骨型アルカリフォスファターゼは骨芽細胞の膜に存在し、骨形成、石灰化に重要な役割を果たしている。酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼは破骨細胞に存在し、骨吸収のマーカーとして臨床応用されている。小児期においては ALP 値中、骨性 ALP が 77~89%、ACP 中の TRAP が 75~92% を占めている。また、骨性 ALP、TRAP も小児期に 4 相性の変化を示していることが知られている。従って、ALP、ACP は主に骨形成、骨吸収を反映していると考えられた。

血清 ALP と ACP は有意な相関を認めた。血清 ALP 値の cut-off 値は 956IU/L、女性 748IU/L であった。ALP/ACP の平均値は男性 35.7、女性 34.4 で、年齢による変動がほとんどなくほぼ一定の値を示し、cut-off 値は男性 50.9、女性 43.3 であった。骨肉腫の診断における感度、特異度は、ALP/ACP が ALP 値より優れていた。

E. 結論

本研究の結果から、ALP と ACP の比は年齢、性別によりほとんど影響を受けないため、10 代の骨肉腫の診断において血清 ALP 値より有用であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shimose S, et al.:

A novel assessment method of serum alkaline phosphatase for the diagnosis of osteosarcoma in children and adolescents

J Orthop Sci, 19(6):997-1003, 2014

Kubo T, Shimose S, et al.:

Does Expression of Glucose Transporter Protein-1 Relate to Prognosis and Angiogenesis in Osteosarcoma? Clin Orthop Relat Res, 473(1):305-310, 2015

Shimbo K, Shimose S, et al.:
Exosome-formed synthetic microRNA-143 is transferred to osteosarcoma cells and inhibits their migration
Biochem Biophys Res Commun, 445(2):381-387, 2014

Shoji T, Shimose S, et al.:
T2 Mapping Magnetic Resonance Imaging Encourages an Arthroscopic Approach for Osteoid Osteoma in the Acetabulum
Arthrosc Tech, 3(2):e251-254, 2014

2. 学会発表

下瀬省二, 他:
小児期血清アルカリフォスファターゼ値の新しい評価方法
第 87 回日本整形外科学会学術総会
(2014.5.22-25 神戸)

久保忠彦, 下瀬省二, 他:
高悪性度骨肉腫における予後因子 glucose transporter protein 1 とその生物学的意義
第 87 回日本整形外科学会学術総会
(2014.5.22-25 神戸)

下瀬省二, 他:
未分化多形肉腫・粘液線維肉腫における顕微鏡学的切除縁と再発の検討
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)

藤森淳, 下瀬省二, 他:
密封小線源治療による悪性軟部腫瘍に対する縮小手術
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)

久保忠彦, 下瀬省二, 他:
骨巨細胞腫に対する血管柄付き腓骨頭移植による上肢関節再建 20 年以上経過した長期成績
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)

藤森淳, 下瀬省二, 他:
悪性骨腫瘍切除後の骨欠損に対する血管柄付き腓骨移植を用いた再建と治療成績
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)

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）

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 西田 佳弘 名古屋大学医学部整形外科 准教授

研究要旨 横紋筋肉腫は他の軟部肉腫よりも高率にリンパ節に転移する。横紋筋肉腫における転移様式を特にリンパルートへの転移に着目して解析した。横紋筋肉腫においてはリンパ節転移を高率に生じ、特に胞巣型では in-transit 転移に留意するべきである。

A. 研究目的

横紋筋肉腫では高率にリンパ節に転移することが報告されている。臨床的にリンパ節転移が明らかでない場合でも、顕微鏡的転移があることが多く、国際的な治療ガイドラインでも所属リンパ節への放射線照射を推奨している。しかし、原発巣から所属リンパ節までの間での再発、いわゆる in-transit 転移に関する報告は少ない。本研究は、横紋筋肉腫患者における遠隔転移、リンパルートへの転移様式を解析し、それらに関与する因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1988-2010年に当院および腫瘍関連施設にて横紋筋肉腫と病理診断され、治療を行った61例中、再発・転移様式に関する臨床情報のある44例を対象とした。男性18例、女性26例、平均年齢26歳（1-69歳）であった。胞巣型17例、胎児型10例、多形型10例などであり、発生部位は四肢17例、予後良好部位10例、不良部位15例であった。3例（7%）で局所再発、10例で所属リンパ節転移、3例でin-transit転移、21例に遠隔転移を認めた。遠隔転移初発部位は骨が9例、肺が5例、骨髄播種が5例であった。臨床病理学的因子と再発様式の関連を解析した。

（倫理面への配慮）

治療方法・成績に関する後ろ向き調査について、個人情報取り扱いに十分注意し、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）に準じて行われ、また本学の倫理審査委員会での審査を受けて実施した。調査データと、氏名、年齢などの個人データは切り離して管理することにより、個人が特定できないように配慮した。

C. 研究結果

5年全生存率、無遠隔転移生存率、無リンパルート転移生存率はそれぞれ63%、73%、72%であった。

全生存率に関する有意な予後不良因子は遠隔転移（ $P<0.001$ ）とリンパルート転移（ $P=0.001$ ）であった。局所再発3例中、2例は胞巣型であった。3例のin-transit転移例はすべて胞巣型であった。胞巣型では有意差を持って高率にリンパ節転移を生じていた（ $P=0.027$ ）。多形型を除いた解析でも胞巣型は有意に高率にリンパ節転移を生じていた（ $P=0.017$ ）。

D. 考察

横紋筋肉腫は高率にリンパ節転移を生ずるが、本研究では7%にin-transit転移を認めた。過去の報告ではin-transit転移に注目した解析はほとんどない。通常の画像検査では見逃される可能性があり、またFDG-PETでも微小なin-transit転移を検出できない可能性がある。診療担当医は特に胞巣型横紋筋肉腫ではin-transit転移を含めたリンパルートへの再発に留意して診療にあたるべきである。

E. 結論

横紋筋肉腫44例に対して、転移様式とそれに関与する因子を検討した。横紋筋肉腫、特に胞巣型では、in-transit転移を含めたリンパ節転移を高率に生ずることが明らかとなった。リンパルート転移に留意して診療する必要があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ando K, Nishida Y, et al.:

Unilateral instrumented fixation for cervical dumbbell tumors

J Orthop Surg Res, 20;9:2, 2014

Kozawa E, Nishida Y, et al.:

Multiple primary malignancies in elderly patients with high grade soft tissue sarcoma

Int J Clin Oncol, 19(2):384-390, 2014

- Nishida Y, et al.:
Lower leg compartment syndrome in neurofibromatosis 1 patient with plexiform neurofibroma: a case report of aneurysm rupture
Ann Vasc Surg, 28(4):1035.e5-9, 2014
- Hamada S, Nishida Y, et al.:
Nuclear expression of β -catenin predicts the efficacy of meloxicam treatment for patients with sporadic desmoid tumors
Tumour Biol, 35(5):4561-4566, 2014
- Hamada S, Nishida Y, et al.:
CTNNB1 S45F mutation predicts poor efficacy of meloxicam treatment for desmoid tumors: a pilot study
PLoS One, 1;9(5):e96391, 2014
- Urakawa H, Nishida Y, et al.:
Clinical factors affecting pathological fracture and healing of unicameral bone cysts
BMC Musculoskelet Disord, 17;15:159, 2014
- Nishida Y, et al.:
High incidence of regional and in-transit lymph node metastasis in patients with alveolar rhabdomyosarcoma
Int J Clin Oncol, 19(3):536-543, 2014
- Futamura N, Nishida Y, et al.:
EMMPRIN co-expressed with matrix metalloproteinases predicts poor prognosis in patients with osteosarcoma
Tumour Biol, 35(6):5159-5165, 2014
- Arai E, Nishida Y, et al.:
Residual tumor after unplanned excision reflects clinical aggressiveness for soft tissue sarcomas
Tumor Biology, 35(8):8043-8049, 2014
- Ikuta K, Nishida Y, et al.:
Hyaluronan expression as a significant prognostic factor in patients with malignant peripheral nerve sheath tumors
Clin Exp Metastasis, 31(6):715-725, 2014
- Tsukushi S, Nishida Y, et al.:
Prognostic significance of histological invasion in high grade soft tissue sarcomas
Springerplus, 22;3:544, 2014
- Urakawa H, Nishida Y, et al.:
Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide for bone sarcomas in adult and older patients
Oncol Lett, 8(6):2485-2488, 2014
- Urakawa H, Nishida Y, et al.:
Association of Short Duration From Initial Symptoms to Specialist Consultation With Poor Survival in Soft-Tissue Sarcomas
Am J Clin Oncol, in press 2014
- 生田国大, 西田佳弘, 他:
ヒト悪性末梢神経鞘腫瘍細胞に対するヒアルロン酸合成阻害剤の抗腫瘍効果
日本レックリングハウゼン病学会雑誌,
5(1):69-71, 2014
- 西田佳弘, 他:
良性腫瘍に対する最新の治療戦略 色素性絨毛結節性滑膜炎(PVNS)
臨床整形外科, 49(3):243-247, 2014
2. 学会発表
Urakawa H, Nishida Y, et al.
Prognostic impact of trunk location in patients with non-small round cell soft tissue sarcoma
10th Annual Asia Pacific Musculoskeletal Tumour Society (2014.4.9-11 Melbourne, Australia)
- Urakawa H, Nishida Y, et al.
Clinical factors affecting healing of unicameral bone cysts in humerus
10th Annual Asia Pacific Musculoskeletal Tumour Society (2014.4.9-11 Melbourne, Australia)
- Tsukushi S, Nishida Y, et al.
Prognostic significance of older age in high grade soft tissue sarcomas
10th Annual Asia Pacific Musculoskeletal Tumour Society (2014.4.9-11 Melbourne, Australia)
- Tsukushi S, Nishida Y, et al.
Clavicle pro humero reconstruction after wide resection of the proximal humerus
10th Annual Asia Pacific Musculoskeletal Tumour Society (2014.4.9-11 Melbourne, Australia)

Nishida Y, et al.

MTX and VBL treatment for patients with desmoid tumors resistant to meloxicam treatment: Relationship between efficacy and CTNNB1 mutation status

2014 Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology

(2014.5.30-6.3 Chicago, USA)

Hamada S, Nishida Y, et al.

Establishment and characterization of desmoid tumor cell line harboring each CTNNB1 mutation status

19th Connective Tissue Oncology Society 2014 Annual Meeting (2014.10.15-18 Berlin, Germany)

Urakawa H, Nishida Y, et al.

Postoperative brain metastases in soft tissue sarcomas

19th Connective Tissue Oncology Society 2014 Annual Meeting (2014.10.15-18 Berlin, Germany)

生田国大, 西田佳弘, 他:

神経線維腫症 I 型患者に悪性末梢神経鞘腫瘍と鑑別を要する肉腫を生じた 2 例

第 122 回中部日本整形外科学会災害外科学会学術集会 (2014.4.11-12 岡山)

小澤英史, 西田佳弘, 他:

腫瘍用人工膝関節置換に遊離広背筋皮弁を併用した症例の検討

第 122 回中部日本整形外科学会災害外科学会学術集会 (2014.4.11-12 岡山)

浦川浩, 西田佳弘, 他:

骨転移患者におけるゾレドロン酸投与後腎障害の検討

第 87 回日本整形外科学会学術総会 (2014.5.22-25 神戸)

二村尚久, 西田佳弘, 他:

骨外 Ewing 肉腫の切除縁設定に関する考察 化学療法後の MR 画像と組織所見の関連

第 87 回日本整形外科学会学術総会 (2014.5.22-25 神戸)

浜田俊介, 西田佳弘, 他:

ヒアルロン酸合成阻害剤によるラット軟骨肉腫細胞の抑制効果の検討

第 87 回日本整形外科学会学術総会 (2014.5.22-25 神戸)

浜田俊介, 西田佳弘, 他:

骨・軟部腫瘍における ECR と細胞密度の評価

第 87 回日本整形外科学会学術総会

(2014.5.22-25 神戸)

小澤英史, 西田佳弘, 他:

軟部肉腫初回治療後に肺転移を生じた症例の検討

45 歳以降発症例

第 87 回日本整形外科学会学術総会

(2014.5.22-25 神戸)

浦川浩, 西田佳弘, 他:

上腕骨発生孤立性骨嚢腫の治療成績に影響する因子の検討

第 87 回日本整形外科学会学術総会

(2014.5.22-25 神戸)

生田国大, 西田佳弘, 他:

ヒト悪性末梢神経鞘腫瘍細胞に対するヒアルロン酸合成阻害剤による抗腫瘍効果の検討

第 87 回日本整形外科学会学術総会

(2014.5.22-25 神戸)

西田佳弘, 他:

本邦における四肢横紋筋肉腫の外科治療に関するアンケート調査

第 87 回日本整形外科学会学術総会

(2014.5.22-25 神戸)

西田佳弘, 他:

デスマイド治療のアルゴリズム メロキシカム抵抗性デスマイド腫瘍

第 87 回日本整形外科学会学術総会

(2014.5.22-25 神戸)

西田佳弘, 他:

骨・軟部腫瘍における画像診断の進歩 骨・軟部腫瘍の MRI 良悪性鑑別への有用性と限界

第 87 回日本整形外科学会学術総会

(2014.5.22-25 神戸)

小澤英史, 西田佳弘, 他:

再手術時に新たな軟部組織移植を併用した症例の検討

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)

筑紫聡, 西田佳弘, 他:

上腕骨近位骨腫瘍切除後の clavícula pro humero 法
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)

浦川浩, 西田佳弘, 他:

単発性骨転移臨床成績の検討
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)

二村尚久, 西田佳弘, 他:

第 12 胸椎発生 aggressive osteoblastoma 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)

西田佳弘, 他:

腫瘍径の大きなデスマイオイド腫瘍に対する治療アル
ゴリズム
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)

浜田俊介, 西田佳弘, 他:

デスマイオイド腫瘍に対するメロキシカム治療の効果
予測 CTNNB1(β -catenin)遺伝子変異による
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)

西田佳弘, 他:

横紋筋肉腫の診断と治療 横紋筋肉腫外科治療に
関するアンケート調査より
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)

西田佳弘, 他:

悪性骨腫瘍に対する患肢温存手術後再建法 腫瘍
用人工関節と生物学的再建
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)

秋田直洋, 西田佳弘, 他:

初発時に肺転移を伴う骨肉腫の治療戦略
第 52 回日本癌治療学会 (2014.8.28-30 横浜)

西田佳弘, 他:

日本人骨巨細胞腫患者を対象とした抗 RANKL 抗体
デノスマブの第 II 相臨床試験
第 52 回日本癌治療学会 (2014.8.28-30 横浜)

中島浩敦, 西田佳弘, 他:

大腿骨近位骨巨細胞腫に対する前方アプローチに
よる搔爬および側方アプローチによる内固定術
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)

小澤英史, 西田佳弘, 他:

血管肉腫 9 例についての検討
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)

濱田俊介, 西田佳弘, 他:

CTNNB1(β -catenin)遺伝子変異によるデスマイオイド腫
瘍に対するメロキシカム治療の効果予測
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)

濱田俊介, 西田佳弘, 他:

CTNNB1 変異型別の腹壁デスマイオイド細胞株の樹立
第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2014.10.9-10 鹿児島)

Ikuta K, Nishida Y, et al.:

Utility assessment of low temperature medicine, RF
ablation and high temperature medicine in malignant
tumor treatment
第 41 回日本低温医学会総会 (2014.11.13-14 名古屋)

Ikuta K, Nishida Y, et al.:

Clinical outcome of patients reconstructed with
heat-treated autografts after resection of malignant
musculoskeletal tumors
第 41 回日本低温医学会総会 (2014.11.13-14 名古屋)

生田国大, 西田佳弘, 他:

未成年者に生じた悪性末梢神経鞘腫瘍の検討
第 6 回日本レックリングハウゼン病学会
(2014.11.15-16 東京)

西田佳弘, 他:

名大病院における神経線維腫症 I 型診療ネットワー
クの構築
第 6 回日本レックリングハウゼン病学会
(2014.11.15-16 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

発明者：西田佳弘, 他

タイトル：がん骨転移治療薬

特許番号：特許第 5610336 号

登録日：2014.9.12

特許権者：国立大学法人名古屋大学

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 松本 誠一 がん研有明病院整形外科 部長

1. 悪性骨腫瘍切除後の再建における同種骨の利用

研究要旨 同種骨移植は、世界では標準的治療であるが本邦においてはその導入が後れている。本邦での銀行骨導入を促進する目的で骨腫瘍切除後の再建に同種骨を用いた。

A. 研究目的

本邦では巨大骨欠損に対して処理骨が使用されている。しかし、処理骨では、①溶骨性病変の再建には用いることができない、②切除材料の評価が不十分になる、③処理しても腫瘍細胞が完全に死んでいる保証がない、などの欠点がある。そこで世界標準である、本邦においても同種骨の利用を勧めることが不可欠である。

B. 研究方法

2012年から2013年までに同種骨を用いて再建した骨悪性腫瘍は3例である。内訳は、症例1：大腿骨遠位骨肉腫、症例2：脛骨近位骨肉腫の人工関節抜去後、症例3：大腿骨骨幹部軟骨肉腫である。北里大学の骨バンクより供与された同種骨をプレートを用いた欠損部に固定した。

C. 研究結果

経過観察期間は、最短1年4ヶ月、最長3年である。MankinのAllograft evaluationでは、それぞれ、excellent, Fair, Goodであり、ISOLS scoreでは92%, 68%, 84%であった。脛骨近位病巣は、感染による人工物抜去後であり、1年以上感染が制御されていることを確認した後に他の方法では患肢温存が不可能なために同種骨を用いている。血流が不十分なことが背景にあり骨癒合が遅れているが、患者の満足度は高い。その他の例は経過良好である。

D. 考察

同種骨は世界標準である。処理骨と異なり繰り返し使用できる利点がある。本邦においても銀行骨のシステムを確立していくことが不可欠である。

2. 筋肉内粘液腫の治療方針

研究要旨 粘液腫は、粘液型の軟部肉腫と術前診断が困難な場合ある。本症の術前診断率と診断が困難な場合の対応策を明らかにする目的で自験例の画像および針生検結果を後ろ向きに検討した。その結果、術前の正診率は86%であった。診断が困難な例については、悪性であった場合を考慮した辺縁切除を行うべきと思われる。

A. 研究目的

筋肉内粘液腫は、筋肉内に生じる良性腫瘍であるが粘液型脂肪肉腫や粘液線維肉腫など悪性腫瘍との術前における鑑別が重要である。自験例をretrospectiveに検討し、本症の治療方針について考察した。

B. 症例

自験51例について検討した。平均年齢は、48歳、80%が女性であった。発生部位は、大腿51%、臀部22%、上腕14%などである。これら症例について、画像および外来針生検（病理と細胞診）の結果と切除材料の病理結果を比較した。