

### C. 研究結果

48 例の針生検の細胞診の結果は、class4 4%、class 3 13%、class1,2 が 83%であった。46 例の針生検の病理結果は、粘液種：54%、MLS：2%、MFS：7%であった。42 例も MRI にて病変周囲の浮腫を 76%で認め、81%で病変辺縁の脂肪変性 fat rim を 81%に認めた。86%の症例で針生検と MRI 画像から術前に粘液種と診断が可能であった。手術は、53%に辺縁切除、47%に広範切除を行い全例で再発を認めない。

### D. 考察

今回の検討から術前に診断が困難な例が 14%存在することが判った。本例は辺縁切除で再発しないことから、本例の粘液線維肉腫あるいは粘液型脂肪肉腫と鑑別が困難な場合には、辺縁切除を行い、悪性と判明した場合の追加広範切除を考慮した辺縁切除を行うべきと思われる。

## 3. 浸潤性発育を示す軟部肉腫の至適切除範囲の提案

研究要旨 浸潤性発育を示す肉腫の再発を防ぐために必要な切除範囲について検討した。その結果、病理学的に wide-3 であれば再発を防ぐことが可能であることが判った。

### A. 研究目的

未分化多形肉腫(UPS)と粘液線維肉腫(MFS)の症例において肉眼的な切除縁と顕微鏡的な切除縁の違いについて検討した。

### B. 研究目的

未分化多形肉腫(UPS)と粘液線維肉腫(MFS)の症例において肉眼的な切除縁と顕微鏡的な切除縁の違いについて検討した。

### C. 研究方法

1978 年から 2010 年に外科治療を行った UPS/MFS209 例中、病理学的に 1.5cm の浸潤があるが腫瘍が筋膜を貫通している場合を浸潤ありと定義すると 42 例(33%)が浸潤型であった。これら 42 例について病理学的切除縁と肉眼的な切除縁を比較した。

### D. 結果

肉眼的切除縁では、marginal: 3 例(7%) wide-1:5 例(12%), wide-2:11 例(26%), wide-3:9 例(14%), wide-4:4 例(9%), wide-5 以上:13 例(32%)であった。一方、病理学的な切除縁では、marginal:25 例(58%) wide-1:6 例(16%), wide-2:4 例(9%), wide-3:1 例(3%), wide-4:2 例(5%), wide-5 以上:4 例(9%)であった。肉眼的切除縁と病理学的切除それぞれの再発についてみると、肉眼的な切除縁では、wide-5 以上の 13 例中 2 例で再発が見られたが、病理学的な切除縁では wide-2 では 4 例中 2 例で再発を認めたが、wide-3 以上では再発はなかった。

### E. 考察

浸潤性発育を示す肉腫においては、組織像で wide-3 を実現する切除範囲を設定すべきである。

## 4. 肉腫の融合遺伝子診断

研究要旨 自験例において、病理組織像より融合遺伝子が存在すると思われる組織型について、実際に融合遺伝子の検査を行った。RT-PCR 法にて融合遺伝子を検索した症例は 277 例であり、202 例で実際に融合遺伝子が証明された。融合遺伝子が証明されなかった症例の中で 41 例では未知の融合遺伝子が関与している可能性が示唆された。

### A. 研究目的

骨軟部腫瘍でみられる融合遺伝子の多くは、腫瘍特異性が高く、各腫瘍の発生に大きく関与している

可能性がある。これまで当院で実施した融合遺伝子解析の結果をまとめて報告する。

## B. 研究方法

2002年から2014年に採取された手術材料を用いた。RT-PCRにて融合遺伝子を解析した骨軟部腫瘍は277例である。検索する融合遺伝子は病理組織所見から決定した。RT-PCRにて融合遺伝子が検出された例は、シーケンサー解析にて融合遺伝子型を特定した。RNAの品質管理はβ-アクチンを用いた。当院で検索を行っている融合遺伝子は20種類である。Ewing肉腫（Ewing肉腫ファミリー腫瘍も含む）のEWSR1-FLI1とEWSR1-ERG、粘液型/円形細胞型脂肪肉腫のFUS-DDIT3、EWSR1-DDIT3、滑膜肉腫のSS18-SSX1、SS18-SSX2、骨外粘液型軟骨肉腫のEWSR1-NR4A3、TAF15-NR4A3、TCF12-NR4A3、TFG-NR4A3 胞巣状横紋筋肉腫ではPAX3-FOXO1AとPAX7-FOXO1A、明細胞肉腫のEWSR1-ATF1、低悪性線維粘液性肉腫のFUS-CREB3L2、胞巣状軟部肉腫のASPSCR1-TFE3、孤立性線維性腫瘍のNAB2-STAT6、隆起性皮膚線維肉腫のCOL1A1-PDGFB、結節性筋膜炎のMYH9-USP6、病理組織学的に円形細胞肉腫あるいは紡錘形細胞肉腫であり、既知の融合遺伝子が陰性だった症例ではCIC-DUX4やBCOR-CCNB3の検索を行っている。

## C. 研究結果

277例中の202例で融合遺伝子を検出した。胞巣状軟部肉腫の12例で解析を行い12例でASPSCR1-TFE3を検出した。隆起性皮膚線維肉腫の10例で解析を行い10例でCOL1A1-PDGFBを検出した。胞巣型横紋筋肉腫の5例で解析を行い3例でPAX3-FOXO1Aと2例でPAX7-FOXO1Aを検出した。粘液型/円形細胞型脂肪肉腫の85例で解析を行い71例でFUS-DDIT3と12例でEWSR1-DDIT3を検出した。滑膜肉腫の41例で解析を行い22例でSS18-SSX1と14例でSS18-SSX2を検出した。明細胞肉腫の8例で解析を行い7例でEWSR1-ATF1を検出した。Ewing肉腫（Ewing肉腫ファミリー腫瘍も含む）25例で解析を行い、18例でEWSR1-FLI1と1例でEWSR1-ERGが検出された。骨外性粘液型軟骨肉腫の13例で解析を行い7例でEWSR1-NR4A3と1例でTAF15-NR4A3を、1例でTCF12-NR4A3を検出した。孤立性線維性腫瘍の24例で解析を行い12例でNAB-STAT6を検出した。結節性筋膜炎の8例で解析を行い4例でMYH9-USP6を検出した。低悪性線維粘液性肉腫の9例で解析を行い2例でFUS-CREB3L2を検出した。また、これらの融合遺伝子を検出しなかった小円形細胞肉腫の1例と短紡錘形肉腫の2例で

BCOR-CCNB3を検出した。

## D. 考察

当院で行った融合遺伝子解析を行った277例中、病理組織診断と融合遺伝子解析による分子診断の解離を認めた例は41例であった。これら症例の中には未知の融合遺伝子が関与している可能性があり、今後、次世代シーケンサーによる新規融合遺伝子を同定し、その情報を基にmultiplex RT-PCR等を用いて網羅的な検索を行う必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Nakano K, Matsumoto S, et al.:

Incidence of Pneumothorax in Advanced and/or Metastatic Soft Tissue Sarcoma Patients during Pazopanib Treatment  
Clin Oncol, 26:356-358, 2014

Yoshimoto T, Matsumoto S, et al.:

Hepatoid tenosynovial giant cell tumor-A rare morphologic variant case report  
Pathol Res Pract, 210(10):694-697, 2014

Watanabe N, Matsumoto S, et al.:

Early evaluation of the therapeutic effect of denosumab on tartrate-resistant acid phosphatase 5b expression in a giant cell tumor of bone: a case report  
BMC Res Notes, 7:608, 2014

阿江啓介, 松本誠一, 他:

切除縁評価法による縮小手術の可能性とBarrier概念の検証  
癌と化学療法, 41:296-302, 2014

阿江啓介, 松本誠一, 他:

線維性骨異形成  
臨床整形外科, 49(3):249-260, 2014

松本誠一, 他:

手部の悪性骨・軟部腫瘍の診断と治療  
形成外科, 57:98-105, 2014

松本誠一, 他:

「切除縁評価の問題点」序文:  
日整会誌, 88:565-566, 2014

蛭田啓之, 松本誠一, 他:

骨肉腫の治療効果判定と問題点  
病理と臨床, 32(2):156-160, 2014

## 2. 学会発表

Abe K:

Local Curability by the Quality And Width of Surgical  
Margins in Soft Tissue Sarcomas  
10<sup>th</sup> Annual Asia Pacific Musculoskeletal Tumour  
Society (2014.4.9-11 Melbourne, Australia)

Gokita T, Matsumoto S, et al.:

Autogenous patella graft for knee joint reconstruction  
after hemicondylar tumor resection  
19th Connective Tissue Oncology Society 2014 Annual  
Meeting (2014.10.15-18 Berlin, Germany)

松本誠一:

骨軟部腫瘍とスポーツ  
杉並区医師会整形外科医会 (2014.3.11 東京)

竹村昌敏, 松本誠一, 他:

示指基節骨に骨肉腫が発生した1例  
第54回関東整形外科学会 (2014.3.28-29 横浜)

松本誠一:

人工関節を用いた骨軟部腫瘍切除後の再建  
第122回中部日本外科学会 (2014.4.11-12 岡山)

阿江啓介, 松本誠一, 他:

新しい切除縁表記の運用—Barrier を考慮した適切な  
切除縁計画—  
第87回日本整形外科学会学術総会  
(2014.5.22-25 神戸)

五木田茶舞, 松本誠一, 他:

転移性骨腫瘍に対する手術治療  
第87回日本整形外科学会学術総会  
(2014.5.22-25 神戸)

下地尚, 松本誠一, 他:

T1 造影脂肪抑制画像はT2 脂肪抑制画像と比較して、  
浸潤型軟部肉腫の浸潤範囲をより正確に反映する  
第87回日本整形外科学会学術総会  
(2014.5.22-25 神戸)

早川景子, 松本誠一, 他:

当院における延長型人工膝関節の治療成績  
第87回日本整形外科学会学術総会  
(2014.5.22-25 神戸)

堀内聖剛:

A case of highly advanced retroperitoneal malignant  
peripheral nerve sheath tumor(MPNST)  
第92回東京医科歯科大学整形外科集談会  
(2014.6.22 東京)

早川景子, 松本誠一, 他:

Treatment for patients with metastatic soft-tissue  
sarcoma at the initial visit  
第92回東京医科歯科大学整形外科集談会  
(2014.6.22 東京)

早川景子, 松本誠一, 他:

同種骨を利用した骨悪性腫瘍の再建  
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)

柴田宏明, 松本誠一, 他:

軟骨肉腫134例の治療成績  
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)

五木田茶舞, 松本誠一, 他:

骨・軟部肉腫1154例の遠隔転移調査  
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)

阿江啓介, 松本誠一, 他:

多孔質ハイドロキシアパタイト/コラーゲン複合体  
(Hap/Col)構造をもつ新しい人工骨の使用経験  
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)

澤村千草, 松本誠一, 他:

計画的に行われなかった軟部肉腫切除後の予後  
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)

宮脇城二, 松本誠一, 他:

大腿骨に発生した線維性骨異形成の治療成績  
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)

下地尚, 松本誠一, 他:  
体系的遺伝子発現解析を通じての骨・軟部肉腫治療  
標的分子の探索  
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)

谷澤泰介, 松本誠一, 他:  
腫瘍用人工膝関節置換再建後 10 年以上経過症例の  
検討 (感染症例を除く)  
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)

五木田茶舞, 松本誠一, 他:  
腫瘍サイズはデスモイドの治療選択とその成績に  
影響を与えるか  
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)

阿江啓介, 松本誠一, 他:  
新しい切除縁表記法を用いた軟部肉腫の疾患分類  
別の安全な切除縁  
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)

下地尚, 松本誠一, 他:  
浸潤型軟部肉腫に対する至適切切除縁の提案  
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)

杉浦善弥, 松本誠一, 他:  
軟部肉腫の悪性度評価におけるがん研方式の提唱  
と粘液型円形細胞脂肪肉腫での評価  
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)

中山隆之, 松本誠一, 他:  
がん研究会サルコーマセンターにおける肉腫融合  
遺伝子診断  
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)

宮脇城二, 松本誠一, 他:  
筋肉内粘液腫の治療方針  
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)

神埜聖治, 松本誠一, 他:  
骨・軟部腫瘍術後再建に用いた西式 TKR の成績  
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)

神埜聖治, 松本誠一, 他:  
膝周囲軟部肉腫に対する TKR の適応  
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)

佐々木亨, 松本誠一, 他:  
大腿骨頭靭帯を介して大腿骨に進展した白蓋発生  
骨肉腫の 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)

Nakano K, Matsumoto S, et al.:  
Pazopanib treatment and management of adverse events  
in sarcoma center of Cancer Institute Hospital of  
Japanese Foundation for Cancer Research  
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)

松本誠一:  
肉腫治療の現況と将来展望  
第 25 回安比夏季セミナー  
(2014.8.30-31 岩手)

船内雄生:  
がん抑制遺伝子 p53 の新規機能解析ーがんと鉄、鉄  
と p53 の密接な関係ー  
第 227 回関東骨軟部腫瘍研究会 (2014.9.9 東京)

柴田宏明, 松本誠一, 他:  
当院における軟骨芽細胞腫の診断と治療  
第 63 回東日本整形災害外科学会雑誌  
(2014.9.19-20 東京)

堀内聖剛, 松本誠一, 他:  
化学療法によって切除可能となった高度進行性腹  
膜悪性末梢神経鞘腫瘍  
第 63 回東日本整形災害外科学会雑誌  
(2014.9.19-20 東京)

神埜聖治, 松本誠一, 他:  
PET/CT により偶発的に指摘された骨軟部腫瘍  
第 123 回中部日本整形外科災害外科学会  
(2014.10.3-4 名古屋)

松本誠一:

肉腫治療の現況と問題点

赤羽橋オンコロジーセミナー (2014.12.2 東京)

横山裕之:

Parosteal Osteosarcoma of Right Tibia

第 93 回東京医科歯科大学整形外科集談会

(2014.12.23 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）

AYA 世代の骨・軟部悪性腫瘍患者の終末期治療に関する研究

担当責任者 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 若年に発生することの多い骨・軟部悪性腫瘍の終末期治療の現状と今後の方向性を検討する目的で、初回遠隔転移時に 40 歳未満の DOD 症例 34 例について、どのような治療が終末期におこなわれたかについて検討し、その問題点と今後の方向性を考察した。その結果、告知、受容、緩和医療体制等、数々の解決すべき問題があり、治療を希求する若年患者の意向に対し、どのような終末期が理想的かについての検証と、それに対応できる医療体制の構築が必要と考えられた。

#### A. 研究目的

骨・軟部悪性腫瘍は比較的若年者に発生する。したがって中高年者の悪性疾患とは異なった個人的・社会的状況に置かれおり、その対処には難渋することが多い。遠隔転移時や標準的化学療法が奏功しないときにどのような医療が提供できるか、病状をいかに説明するか、など医療者側の対応は一様ではなく、しばしば悩まされる。当院では 40 歳以下の骨・軟部悪性腫瘍患者は、終末期においても、ほぼ全員が手術や化学療法などのより積極的・侵襲的治療を受けている。他領域と比べて治療手段が豊富とは言えないにもかかわらず、最期まで積極的治療を求め患者の要望とわれわれはどう対峙すべきかを検討し、骨・軟部悪性腫瘍患者の終末期像を明らかにすることが目的である。

#### B. 研究方法

当院で加療を行った骨・軟部悪性腫瘍患者のうち、2007 年以降に死亡した 108 人のうち、終末期の経過を詳細に把握できたのは 93 例であった。そのうち初回遠隔転移時に 40 歳未満の症例 34 例を対象症例とした。これらの患者について、どのような治療をいつまで受けていたか、亡くなられた場所、死亡直前の入院外期間などを調査した。

（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の臨床研究であり、研究における介入は無く患者への不利益は発生しない。また、研究の実施にあたり、患者個人より書面による臨床情報の利用についての同意を得ており、個人情報の保護にも十分に留意している。

#### C. 研究結果

40 歳未満で初回遠隔転移を生じた肉腫患者は、治療にエントリーしたが非治療群となった 1 例を除いて全身化学療法・手術といった積極的治療を受けていた。遠隔転移後の生存期間は中央値 80.6 週（7.6-434 週）、最終治療から死亡までの期間は中央値 70.0 日（2-746 日）であった。死亡場所は自宅 5 例、ホスピス 3 例、当院が 26 例であった。死亡直前の 60 日間に病院以外で過ごせた期間は中央値 14 日であった。治療終了後も在宅療養への移行を不可能とするようなコントロール不能な身体症状として下肢麻痺、高度の疼痛が見られた。

#### D. 考察

骨・軟部悪性腫瘍は他の癌種と比べ好発年齢が低く、患者の予備能も高いと思われ、長期間の抗癌剤治療や多数回の手術に耐えうる。また最期まで治療を希求する若年者特有の意向もあり、終末期ギリギリまで治療を行っていると考えられる。分子標的治療薬の登場やオフアンドラッグ制度により参入が増加した臨床試験もこの状況に影響を与えていた。治療を希求する若年患者の意向と、それに対応できる医療体制の構築が必要である。

#### E. 結論

AYA 世代の骨・軟部悪性腫瘍患者の終末期治療については、告知、受容、緩和医療体制等、数々の解決すべき問題があり、どのような終末期が理想的であるのかについては今後も継続して検討していく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Araki N:

New practical approach against sarcoma  
J Orthop Sci, 19(3):377-378, 2014

Yasui H, Araki N, et al.:

Tailored therapeutic strategies for synovial sarcoma:  
receptor tyrosine kinase pathway analyses predict  
sensitivity to the mTOR inhibitor RAD001  
Cancer Lett, 347(1):114-122, 2014

Nakamura T, Araki N, 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

Hamada K, Araki N, et al.:

Intercalary endoprosthesis for salvage of failed  
intraoperative extracorporeal autogenous irradiated  
bone grafting (IORBG) reconstruction  
J Surg Case Rep, 2014(3), 2014

Morimoto T, Araki N, et al.:

Malignant phosphaturic mesenchymal tumor of the  
pelvis: A report of two cases  
Oncol Lett, 8:67-71, 2014

Fujino S, Araki N, et al.:

Primary osteosarcoma of the heart with long-term  
survival: A case report of laparoscopic resection of a  
metastatic sarcoma in the intestine  
Oncol Lett, 8(4):1599-1602, 2014

荒木信人:

骨軟部病変の画像診断—解剖学的部位から見た鑑別  
別  
長管骨-骨幹端部  
骨軟部病変の画像診断, 南江堂, 東京, 26-60, 2014

荒木信人:

整形外科医の立場から骨転移治療の現状と課題  
メディカル朝日, 43(1):32-33, 2014

荒木信人:

第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集會  
長報告  
日整会誌, 88(11):888-890, 2014

2. 学会発表

Araki N:

Surgical treatment of metastatic bone tumor (extremity  
and spine)  
58<sup>th</sup> Annual congress of Korean Orthopaedic  
Association  
(2014.10.17-19 Seoul, Korea)

荒木信人:

Long term results and current concept of intraoperative  
extracorporeal autogenous irradiated bone graft  
第 87 回日本整形外科学会学術総會  
(2014.5.22-25 神戸)

大島和也, 荒木信人, 他:

肺癌の脊椎転移に対する分子標的治療を加えた治  
療戦略  
第 43 回日本脊椎脊髄病学会 (2014.4.17-19 京都)

荒木信人:

骨・軟部腫瘍の過去現在未来  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集會  
(2014.7.17-18 大阪)

城山晋, 荒木信人, 他:

AYA 世代の進行期骨・軟部悪性腫瘍患者の治療選  
択  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集會  
(2014.7.17-18 大阪)

濱本秀一, 荒木信人, 他:

骨盤骨肉腫の術後化学療法にてリトレキート静脈内投  
与による白質脳症を生じた 1 例  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集會  
(2014.7.17-18 大阪)

大島和也, 荒木信人, 他:

肺癌の脊椎転移に対する分子標的治療を加えた治  
療戦略  
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集會  
(2014.7.17-18 大阪)

山田修太郎, 荒木信人, 他:  
多発脊椎転移を来した扁桃小細胞癌の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)

中井翔, 荒木信人, 他:  
転移性骨腫瘍による大腿骨切迫骨折に対する放射  
線治療と骨転移治療薬併用療法の治療成績  
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)

大島和也, 荒木信人, 他:  
原発不明、脊髄転移による脊髄麻痺に対する治療戦  
略・腫瘍外科医 VS 脊髄外科医  
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)

濱本秀一, 荒木信人, 他:  
ビンブラスチン+ミトキサント併用投与を繰り返し行い著明  
な腫瘍縮小を得た巨大デスマイト<sup>®</sup>症例  
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)

荒木信人:  
肩関節周囲の骨軟部腫瘍  
第41回日本肩関節学会 (2014.10.24-25 佐賀)

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治療確立のための研究

担当責任者 加谷 光規 札幌医科大学医学部整形外科学講座 講師

研究要旨 骨肉腫に対する免疫療法の確立にむけ、がんワクチン療法の第Ⅰ相臨床試験を行っている。安全性には問題はなく、治療の有用性も期待される。

A. 研究目的

骨肉腫に対する免疫療法の確立にむけ、がんワクチン療法の第Ⅰ相臨床試験を行い、その安全性と免疫反応を評価すること。

B. 研究方法

進行期骨肉腫患者を対象とする。骨肉腫抗原ペプチドpapillomavirus binding factor (PBF)を同定し、PBFの全アミノ酸配列からHLA-A24/A2に強力に結合できるペプチドを作製し、免疫原性が高かったPBF A2.24(AYRPVSRNI)、PBF A2.2(ALPSFQIPV)をペプチドワクチンとして選択し臨床試験に用いる。2週に1回ペプチドを計6回接種する。ワクチン接種量は1mgあるいは10mgで、インターフェロン (IFN)併用の有無で4つのプロトコルを施行する。

（倫理面への配慮）

本臨床試験は臨床研究に関する厚生省倫理指針に従い、札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会の承認のもとに行われた。登録患者には試験の目的、危険性長について十分な説明を行い、書面による同意を得た。

C. 研究結果

10症例にワクチンを接種した。組織型の内訳は、通常型骨肉腫が9例、2次性骨肉腫が1例である。有害事象はGrade1の発熱が2例、白血球減少はGrade2が2例、Grade3が1例あった。臨床効果はPD7例、SD3例であった。8例で免疫応答が検出された。皮下転移巣を有する1症例においては、試験終了後に転移巣の石灰化が明瞭となった。転移巣を切除し、組織学的検討を行った。腫瘍は広範な壊死巣となり、CD8陽性T細胞の腫瘍への浸潤を認め、ワクチンの効果と考えられた。

D. 考察

これまでの症例では安全性は問題ないと考えられる。免疫学的応答も認められ、治療に有用である

ことが示唆される。がんワクチン療法の特徴は、生体の免疫機構を利用した治療方法であることである。つまりがん細胞に対しては、間接的に作用するため、臨床効果である腫瘍縮小が遅発性にもたらされること、また腫瘍縮小はないが、生命予後に寄与する可能性があることがあげられる。

E. 結論

進行期骨肉腫に対するペプチドワクチン療法の有用性が期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

江森誠人, 加谷光規, 他  
骨・軟部腫瘍に対するがんワクチン療法  
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

悪性軟部腫瘍における新規予後不良因子の検索

担当責任者 平岡 弘二 久留米大学医学部整形外科 准教授

研究要旨 Th2 細胞の分化にかかわるマスター転写因子として発現する GATA3 が乳癌や膀胱癌に発現していることが報告され、その発現は分化と関連し生存期間の延長と相関があることが示唆されている。我々は悪性軟部腫瘍における GATA3 の発現を確認するとともに、その発現が症例の生存期間、無増悪生存期間に影響を及ぼすか検討した。当院で加療し切除標本が使用できた 99 例を対象とした。GATA3 発現例では非発現例に比べて予後不良であり、全生存期間、無増悪生存期間とも有意差を認めた。組織別には明らかな傾向は見られなかった。悪性軟部腫瘍における GATA3 の発現は生存期間と負の相関を示し、予後予測因子の一つとなりうることが示唆された。

A. 研究目的

GATA3 はナイーブ CD4 T 細胞から Th2 細胞へ分化する際のマスター転写因子と考えられており、GATA3 の発現は分化誘導、機能維持に必要であると報告されている。近年、GATA3 は乳癌や膀胱癌などで腫瘍細胞における発現が確認され、エストロゲンレセプターの発現、予後との相関が認められている。今回、悪性軟部腫瘍において GATA3 が予後予測因子となりうるか確認するため、当院で加療した悪性軟部腫瘍における GATA3 発現と生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）との関連について検討した。

B. 研究方法

当院において1989年12月から2014年8月までに加療した悪性軟部腫瘍99例を対象とした。年齢は5-87歳（平均50.0歳）、男性:56例、女性:43例であった。組織型はundifferentiated pleomorphic sarcoma 30例、myxoid liposarcom 17例、leiomyosarcoma 11例、myxofibrosarcoma 10例、synovial sarcoma 8例、malignant peripheral nerve sheath tumor 7例、fibrosarcoma 5例、その他11例であった。GATA3の免疫化学染色を施行し、これらの症例におけるGATA3の発現の程度と腫瘍組織型、OS、PFS (months)について検討した。

C. 研究結果

GATA3 が腫瘍細胞に発現している症例は全症例の42.4%であった。GATA3 発現の程度と OS、PFS の関連では、5y-OS rate では GATA3 発現群では 55.7%(95%CI:45.4-66%)、非発現群で

82.3%(95%CI:76.6-88%)であり有意差を認めた。また 2y-PFS rate は GATA3 発現群では 61%(95%CI:51-71%)、非発現群で 90%(95%CI:85-95%)であり、median PFS は発現群で 33m(95%CI:20-72m)、非発現群で 88m(95%CI:60-100m)であり有意差を認めた。各組織型での検討では OS、PFS ともに明らかな差はみられなかった。

D. 考察

GATA3 は乳腺、膀胱、遠位尿細管以外の正常組織では発現がみられないと報告されており、また他の論文では GATA3 は 10 番染色体に存在し、GATA3 タンパクをコード化することにより正常乳腺組織の成熟や腺上皮細胞の分化・増殖に関係すると述べられている。そして乳癌、膀胱癌においては GATA3 発現の低下が予後不良因子となることが報告されている。さらに胃腺癌に関しても、GATA3 発現消失が予後不良因子となることが示唆されている。一方悪性軟部腫瘍における GATA3 発現の報告はなく、予後との相関も不明である。今回我々の検討結果では発現と予後に関しては負の相関がみられ、他の癌腫の報告と相反する結果となった。しかし現在 GATA3 の機能に関して一定した見解はなく、悪性軟部腫瘍における今回の結果は、今後の予後検討の一助となる可能性があると考えられた。今後は悪性軟部腫瘍における GATA3 の役割を解明していく必要があると考える。

## E. 結論

悪性軟部腫瘍において GATA3 の発現は予後不良因子であることが示唆された。しかし他の癌腫とは異なる結果であり、今後肉腫における GATA3 の役割を解明する必要があると思われた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Ozono S, et al.:  
General Health Status and Late Effects Among Adolescent and Young Adult Survivors of Childhood Cancer in Japan  
Jpn J Clin Oncol, 44(10):932-40, 2014

平岡弘二:

転移性骨腫瘍の治療 ―手術治療を中心に―  
久留米医学会雑誌, 77:1-7, 2014

長田周治, 平岡弘二, 他:

軟部腫瘍  
画像診断, 34(3):349-363, 2014

### 2. 学会発表

Nagata S, Hiraoka K, et al.:  
Imaging of Solitary Fibrous Tumor in Various Organs:  
A comprehensive Review  
2014 Annual Meeting of Radiological Society of North America (2014.11.30-12.5 Chicago, USA)

平岡弘二:

疼痛から見た骨軟部腫瘍  
第1回久留米運動器疼痛セミナー  
(2014.6.24 福岡)

北条梓, 平岡弘二, 他:

単径部発生悪性軟部腫瘍における術中リンパ管処置  
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)

平岡弘二, 他:

当院における転移性骨腫瘍の治療方法選択と結果  
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)

濱田哲矢, 平岡弘二, 他:

上腕骨軟骨肉腫の治療  
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)

南公人, 平岡弘二, 他:

単径部に発生した Mammary-type myofibroblastoma の一例  
第127回西日本整形災害外科学会学術集会  
(2014.6.7-8 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

## BH-3 mimetic を用いた軟骨肉腫に対する新規分子標的治療の開発

担当責任者 森井 健司 杏林大学医学部整形外科 准教授

研究要旨 軟骨肉腫に対する新規分子標的治療法を開発を目的として、BH-3 mimetics である ABT-263 および ABT-737 のもつ apoptosis 誘導能が軟骨肉腫細胞増殖に与える影響を解析した。軟骨肉腫培養細胞株 SW-1353 および CS-1 において、BH-3 mimetics の標的分子である Bcl-2, Bcl-xL、また BH3 mimetics の効果発現に必要であるアポトーシス誘導タンパクである Bax や Bak、Bim、Bid の発現が確認された。ABT-263 および ABT-737 は apoptosis の誘導を介して in vivo および in vitro で軟骨肉腫細胞の増殖を抑制した。ABT737 および ABT263 の投与が軟骨肉腫に対する新規補助療法となりうる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

BCL-2 蛋白 family は、ミトコンドリアに関連して発生するアポトーシスを制御し、抗アポトーシス分子である BCL-2 に共通した蛋白構造をもつ蛋白質群を総称する。共通構造物として $\alpha$ ヘリックス構造をもつ BH (BCL-2 homology) domains のいくつかを保有しており、(1) 抗アポトーシス効果を持つもの (BCL-2, MCL-1, BCL-XL)、(2) アポトーシス誘導効果を持つもの (BAX, BAK) および、(3) BH3 only と呼ばれ上記 (2) の蛋白群の作用を増強するもの (BAD, NOXA, BMF, BIM, AND, BID) の3群に分類される。分子群 (1) は分子群 (3) と結合して分子群 (2) のアポトーシス誘導を抑制する。骨軟部腫瘍を含む多くの癌細胞では、正常細胞と比べて、抗アポトーシスシグナルが亢進しており、BCL-2 family をターゲットとした治療法が模索されてきた。近年 BCL-XL の構造解析より、同分子の BH3 only 結合部位が同定されるとともに、この結合の阻害はアポトーシスを誘導することが明らかとなった。BH3 only に類似した阻害物質 (BH-3 mimetic) を人工的に合成し、悪性腫瘍にアポトーシスシグナルを誘導することが試みられている。そのひとつ ABT-737 は CML、AML、腎細胞癌、前立腺癌、骨髄腫、肺小細胞癌などの培養細胞にアポトーシスを誘導する。また同薬剤の分子構造を経口投与可能となるように改変した ABT-263 は ALL や肺癌モデルで有効性が確認され、第1相臨床試験が開始されている。

軟骨肉腫は軟骨基質を産生する原発性悪性骨腫瘍である。おもに中年期以降の体幹部の骨に好発し、放置すると致命的な肺転移をきたすため、根治が必

要である。本腫瘍は化学療法や放射線照射が無効であり、唯一の治療は完全な切除である。重要な臓器に隣接して発生するなど完全な切除が困難である場合は予後不良であり、現在の累積5年生存率は60%程度である。したがってさらなる治療成績の向上には有効な補助化学療法の確立が望まれる。今回本腫瘍にたいして有効な補助化学療法を確立するため、BH3 mimetic の抗腫瘍効果に注目し、本分子が in vitro および in vivo において腫瘍の増殖を抑制すると仮定して研究を行った。

### B. 研究方法

#### (1) 標的分子の発現の確認

軟骨肉腫細胞株は CS-1 および SW1353 における BCL-2 蛋白 family の発現をウエスタンブロットにて検証した。

(2) BH-3 mimetic の軟骨肉腫に対する活性の検討  
種々の濃度で ABT-263 および ABT-737 を軟骨肉腫細胞株に作用させ、顕微鏡下での形態/細胞増殖の検証を行った。細胞増殖能は MTS assay により検証した。さらに ELISA 法および caspase3 および 9 の発現を解析し apoptosis 誘導状況を検証した。

#### (3) in vivo の検討

Nod/scid マウスに SW1353 を皮下接種し、腫瘍形成が確認されたのち ABT263 (50 mg/kg) あるいはコントロールを計10日間投与し、活性を検証した。

(倫理面への配慮)

動物実験に関しては計画を院内動物実験管理部門に提出、承認を受けたのち、院内の実験動物の取り扱い規約を順守しおこなった。

## C. 研究結果

(1) BH3 mimetics の標的分子である BCL-2 や BCL-XL、また BH3 mimetics の効果発現に必要なアポトーシス誘導タンパクである BAX や BAK の発現が各細胞株において確認された。

(2) ABT-737 および ABT-263 は濃度および時間依存性に軟骨肉腫細胞株の増殖を阻害した。また同物質は軟骨肉腫細胞に apoptosis を誘導していることが確認された。

(3) Nod/ScidマウスにSW1353が生着した。同腫瘍塊の増殖はABT263の投与により有意に阻害された。

## D. 考察

軟骨肉腫細胞の生存には、BCL2 蛋白 family に制御されている apoptosis の抑制が関与している。今回の検討においては、BH3 mimetics を用いて apoptosis 関連蛋白質を標的とすることにより、軟骨肉腫の補助療法が施行できる可能性が示唆された。臨床応用に向けての検討課題として、apoptosis 関連蛋白質の発現状況を確認し効果の発現しやすい症例選択の方向性を確立すること、薬剤の安全な投与経路とスケジュールを確立すること等が考えられ、さらなる検討が必要である。

## E. 結論

BH3 mimetics である ABT737 および ABT263 の投与が軟骨肉腫に対する新規補助療法となりうる可能性が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Yoshiyama A, Morii T, et al.:

D-dimer Levels in the Differential Diagnosis Between Lipoma and Well-differentiated Liposarcoma  
Anticancer Res, 34:5181-5185, 2014

Morii T, et al.:

BH3 mimetics inhibit growth of chondrosarcoma--a novel targeted-therapy for candidate models  
Anticancer Res, 34:6423-6430, 2014

### 2. 学会発表

田島崇, 森井健司, 他:  
FUS-CHOP 融合遺伝子産物結合タンパクに着目した粘液型脂肪肉腫のプロテオーム解析  
第 87 回日本整形外科学会学術総会  
(2014.5.22-25 神戸)

森井健司, 他:  
骨・軟部悪性腫瘍に対する化学療法効果判定における血清 D-dimer 値の有用性  
第 87 回日本整形外科学会学術総会  
(2014.5.22-25 神戸)

青柳貴之, 森井健司, 他:  
軟部悪性腫瘍における unplanned resection の実態調査 —臨床的特徴および治療成績への影響—  
第 87 回日本整形外科学会学術総会  
(2014.5.22-25 神戸)

吉山晶, 森井健司, 他:  
脂肪腫と高分化型脂肪肉腫の鑑別における血清 D-dimer 値の有用性  
第 87 回日本整形外科学会学術総会  
(2014.5.22-25 神戸)

Morii T, et al.:

Endoprosthesis reconstruction for the treatment of musculoskeletal tumors in adult: Present status, limitations and perspectives  
第 87 回日本整形外科学会学術総会  
(2014.5.22-25 神戸)

吉山晶, 森井健司, 他:  
腎細胞癌骨転移例の治療成績  
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)

青柳貴之, 森井健司, 他:  
骨軟部悪性腫瘍の化学療法における発熱性好中球減少症  
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)

田島崇, 森井健司, 他:  
Calreticulin の発現差は粘液型脂肪肉腫の悪性を反映する  
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)

森井健司, 他:

BH-3 mimetic を用いた軟骨肉腫に対する新規分子  
標的治療の開発  
第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2014.10.9-10 鹿児島)

森井健司, 他:

ドキソルビシン耐性骨肉腫細胞株における癌幹細胞  
性発現とオートファジー  
第 6 回アクリジンオレンジ治療研究会  
(2015.1.24 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

進行期高悪性度骨軟部腫瘍における標準治療確立のための研究

担当責任者 保坂 正美 東北大学大学院医学系研究科整形外科 講師

研究要旨 現在、高悪性度骨軟部腫瘍は新たな薬物療法の展開により、従来よりも予後の向上が得られつつあるが、進行期において、切除不能例の予後はきわめて不良である。骨肉腫の多発転移（肺、骨、その他）例で切除が困難な症例に対して放射線治療（通常の照射、サイバーナイフを含めた定位照射、強度変調放射線治療）を併用した化学療法を行い、QOLの改善と長期生存が得られた。

#### A. 研究目的

骨肉腫は主に化学療法と外科的切除を中心とする集学的治療が行われ、化学療法が奏功し、原発巣の広範切除が行うことにより、長期生存が期待できる。遠隔転移の80%は肺転移であり、その他の転移（骨、リンパ節など）は約10%である。肺転移を合併している骨肉腫の生存率は低く（5年生存率は約20%程度）、肺転移巣が切除不能な症例はさらに生存率は低い。骨肉腫の多発転移巣に対し、多剤化学療法と放射線治療（通常の照射、サイバーナイフを含めた定位照射、強度変調放射線治療含む）を行い、QOLならびに予後の改善効果を検討する。

#### B. 研究方法

当院で治療している骨肉腫症例のうちファーストラインでの化学療法に抵抗性で、治療中に多臓器転移を来し、外科的切除が困難とされた症例に対し、セカンドライン以降の化学療法と放射線治療を行った。放射線治療は通常照射の他に定位照射（サイバーナイフ）や強度変調放射線治療（IMRT）を含む。

（倫理面への配慮）

本研究は臨床情報の利用と公表について、患者本人または代諾者に対し、治療時に包括的同意を取得している。また本研究は本学の倫理規定に基づく後ろ向きの臨床研究であり、研究による患者への不利益は発生しないものと考えられる。

#### C. 研究結果

【症例1】13歳女子。右脛骨近位原発骨肉腫（osteoblastic osteosarcoma）

術前化学療法（Rosen T-20プロトコール）ののち、腫瘍切除＋人工膝関節置換（HMRS）＋腓腹筋有茎筋弁形成＋分層植皮を行った。術後2年で、多発骨

転移、肺転移が出現し、ICE療法・免疫療法などで stable disease (SD) が得られた。3年で新規骨病変あり Gemcitabine＋Docetaxel (GEM＋DTX)療法を13回行った。4年多発骨病変に対しサイバーナイフを行った。その後肺転移の増大、肝転移が出現あり、Topotecan＋Cyclophosphamide (TC)療法3クール＋右下肺・肝門部への定位照射を行ったが右気胸を合併した。5年縦隔内転移が出現し、VP16内服に切り替えたが骨髄抑制が強く、途中で終了し、縦隔転移に対し定位照射、疼痛緩和目的にメタストロン内照射を行ったが効果がなかった。その後、全身の骨転移増悪あり、GEM＋DTXを再開した（以降計8コース）。放射線照射による心嚢液貯留および気胸が出現したが胸腔ドレーン管理にて軽快した。この頃より膀胱直腸障害・T5レベル以下の不全麻痺ありMRIでT3転移の骨外進展が確認されたため、30Gy（3Gy×10回）の照射を行った（評価はSD）。その後、右上腕に30Gy照射した。その後、家族と相談の上、化学療法は中止した。以降、腫瘍は小康状態であったが、6年目で体幹部を中心に強ばり感が増悪した。PETで右肩甲骨、腸骨、仙骨、右房への集積が増悪したため、右肩への30Gy照射した。さらにT5以下の知覚障害の増悪あり、下肢浮腫軽減目的に左大腿骨に30Gy照射、さらに胸椎へ30Gy照射。その後、骨盤内転移に30Gy、肝転移に27Gy照射したが、肺転移の増悪あり永眠された（初発より6年）。

【症例2】8歳女子。左大腿骨遠位骨肉腫（osteoblastic osteosarcoma）

JCOG0304プロトコールでの術前化学療法の後、左大腿切断術を行った。組織学的に standard responder だったためランダム化群となり、MAP群に振り分けとなったが、術後初回化学療法後の胸部CTにて

右上葉に1カ所、左下葉に2カ所それぞれ胸膜直下に2mm程度の結節影が確認された。即座に転移の判断は困難と考え、MAP群のまま治療を継続した。その後の胸部CTでは肺の結節影に増大や増加は認めず、石灰化しており転移と考えられた。肺転移がMAP療法施行中に出現したと判断し、この時点でJCOG0905でのプロトコール治療を中止とし、大量IFOを加えた治療に変更し、その後転移巣の切除を行う方針とした。術後6ヶ月で胸腔鏡下に右上葉部分切除、MTXを2コースはさみ、左下葉2カ所の転移巣切除。術後、大量IFOを含む化学療法を追加した。1年で多発肺転移(左上・下葉・胸膜下、右上・下葉)の増悪、多発骨転移(右頭頂部、骨盤、左大腿骨転子部、右大腿骨頭、右脛骨、右距骨)あり、サルベージ療法として、GEM+DTX療法を開始した。3コース行い一部病変が改善したが、複数の病変で増悪したため、TC療法に変更した。4コース終了後にはFDG-PETでほとんどの病変がSUVmax2以下のstableな状態となったが、頭痛、両下肢・右殿部痛と排尿困難あり、仙骨と頭蓋骨の骨外への転移の拡大が確認され、頭蓋内サイバーナイフ、仙骨部IMRTを行った。3年、複数の病変の悪化があり、TC療法でのコントロール不良と判断し、Irinotecan + Temozolomide (IT)療法に加えて第3肋骨病変に照射(24Gy)を追加した。しかし、その後も右後頭部に転移腫瘍が出現した。IT療法は無効と判断し、頭蓋骨転移病変にサイバーナイフを実施後、再度TC療法を再開したが、肺転移の増悪あり永眠された(初発より2年10ヶ月)。

【症例3】13歳女子。左脛骨近位骨肉腫(osteoblastic osteosarcoma)

術前化学療法(COGプロトコール)ののち、腫瘍切除+人工膝関節置換(HMRS)を行った。術後2ヶ月で左肺転移(1回目)が出現し、術後化学療法、6ヶ月で肺部分切除、その後化学療法を行った。1年で左下葉と舌区に肺転移(2回目)が出現した。ICE療法2コース終了後、右下葉に結節が出現し、1年5ヶ月で下右下葉部分切除・左下葉部分切除・左上葉切除、術後ICE療法を追加した。2年で左肺下葉と右肺下葉切除部に再発腫瘍が出現し(3回目)、GEM+DTXによる化学療法を開始した。転移巣縮小後、左肺S8+9区域切除が行われ、術後GEM+DTXののち、2年7ヶ月で右肺部分切除を行った。その後、2年10ヶ月でGEM+DTX療法2クールを行った。3年11ヶ月で左肺残下葉肺尖部縦隔近くに結節が出現し(4回目)、手術不能との

ことで、同部位にサイバーナイフ(60Gy/8Fr)。4年3ヶ月で心尖部付近と右肺上葉に転移巣出現し、GEM+DTX療法5クルールののち、4年9ヶ月で右肺上葉、および左心尖部にサイバーナイフを行った。初発より5年を過ぎた現在、病巣の再燃傾向はみられず、外来経過観察中である。

#### D. 考察

肺転移を伴う骨肉腫の5年生存率は約20%程度である。切除不能な場合の生存率は5%未満とされている。症例1は肺、骨の他に縦隔、肝臓へも転移をきたしたが、外来でGEM+DTX療法によるある程度のコントロールがなされたため、できるだけ入院せず、家庭、学校での生活(高校から大学まで通学)が可能であった。症例2は、GEM+DTX療法ののちTC療法により一旦病変の制御がなされたが、その後のIT療法は不応であった。症例3は複数回肺転移を来し、切除を行ったが、最終的に手術不能な部位に転移が出現したため、GEM+DTX療法を行いながらサイバーナイフによる定位照射を行い、局所制御がなされている。

骨肉腫は一般に放射線感受性が低いとされるが、手術不能あるいは拒否例において、化学療法との併用で局所コントロール可能であったとする報告(Hundsdoerfer et al. Eur J Cancer. 2009)があり、切除困難な転移・再発例に対する定位照射の有効性の報告(Brown et al. Sarcoma. 2014, Yu et al. Int J Oncol. 2014)もみられる。近年、粒子線治療(重粒子線、陽子線)についての報告もみられるが、粒子線治療は施設が限定され、自己負担もかかることから、保険適応となる光子線による照射(通常照射、サイバーナイフを含めた定位照射、強度変調放射線治療)は骨肉腫進行期における局所治療の重要な選択肢の一つと考えられた。

#### E. 結論

光子線による照射(通常照射、サイバーナイフを含めた定位照射、強度変調放射線治療)は進行期の高悪性度骨軟部腫瘍における局所治療の重要な選択肢の一つと考えられる。進行期の高悪性度骨軟部腫瘍の治療体系はまだ確立してはいないが、患者さんのQOLや経済的負担を十分に考慮し、客観的エビデンスに基づいた治療体系の構築が必要と思われた。



F. 研究発表

1. 論文発表

Moriya K, Hosaka M, et al.:

Mesenchymal chondrosarcoma diagnosed on FISH for HEY1-NCOA2 fusion gene  
Pediatr Int, 56(5):55-57, 2014

保坂正美, 他:

Ⅶ 臓器別がん腫レジメンの副作用と対策  
骨肉腫 ADM+CDDP 療法  
日本臨牀, 73 巻 増刊号 2, 653-656, 2015

2. 学会発表

Hosaka M, et al.:

Reconstruction With Pasteurized Autologous Bone Graft For Malignant Bone And Soft Tissue Tumors  
15<sup>th</sup> EFORT (European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology) Congress (2014.6.4-6 London, UK)

Hosaka M, et al.:

Usefulness of Anterior Cortical Fenestration by Lateral Approach in Curettage for Bone and Soft Tissue Tumors of the Proximal Femur  
15<sup>th</sup> Connective Tissue Oncology Society 2014 Annual Meeting (2014.10.15-18 Berlin, Germany)

Sonofuchi K, Hosaka M, et al.:

Primary Malignant Bone and Soft Tissue Tumor of the Hand and Foarm: A Report of Five Cases  
10<sup>th</sup> Congress of Asian Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand  
(2014.10.2-4 Kuala Lumpur, Singapor)

矢野利尚, 保坂正美, 他 :

Three-pin modified ‘Harrington’ procedure による白蓋再建を行った肝細胞癌転移の 1 例  
第 111 回東北整形災害外科学会 (2014.6.20-21 秋田)

保坂正美, 他 :

悪性骨・軟部腫瘍に対するパストゥール処理自家骨移植を用いた再建術  
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)

Hayashi K, Hosaka M, et al.:

Pelvic tumor composed of fibrohistiocyte-like cells with lung metastases  
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)

大泉樹, 保坂正美, 他 :

Desmoplastic fibroma との鑑別が困難であった骨肉腫の 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)

綿貫宗則, 保坂正美, 他 :

当教室における軟部腫瘍の臨床統計  
- 医療費一部負担金免除は被災者の受診抑制を防止できたか-  
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)

土肥修, 保坂正美, 他 :

手指・手関節に発生した血管平滑筋症例の検討  
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)

森谷邦彦, 保坂正美, 他 :

Maffucci 症候群において IDH2 と TP 5 3 の変異が脳腫瘍発生に関わる  
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)

伊東健太郎, 保坂正美, 他 :

小児に発生した骨原発 B 細胞性リンパ芽球性リンパ腫の 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)

吉田新一郎, 保坂正美, 他 :

上腕骨に発生した osteofibrous dysplasia 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)

吉田新一郎, 保坂正美, 他 :

HEY1-NCOA2 fusion gene の検出が診断に有用だった小児間葉性軟骨肉腫の 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)

濱田壮志, 保坂正美, 他 :

示指に発生した superficial acral fibromyxoma 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)

塩田有規, 保坂正美, 他 :

再発を繰り返す大腿骨近位発生 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)

越智純子, 保坂正美, 他 :

当院で施行された CT ガイド下針生検についての後  
方視的検討  
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)

常陸真, 保坂正美, 他 :

動脈塞栓術が奏功した仙骨巨細胞腫の 2 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)

矢野利尚, 保坂正美, 他 :

Three-pin modified ‘Harrington’ procedure による  
白蓋再建を行った肝細胞癌転移の 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)

園淵和明, 保坂正美, 他

手・前腕原発の悪性骨・軟部腫瘍の検討  
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)

大野木孝嘉, 保坂正美, 他

右大腿軟部腫瘍の 1 例  
第 21 回東北地区骨軟部腫瘍研究会  
(2014.10.11 福島)

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

類上皮肉腫に対する mTOR と c-MET を標的とした治療による抗腫瘍効果

担当責任者 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 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。類上皮肉腫のがん化機構に関わるシグナル伝達系はいまだに殆ど不明であり、その機構を解明し主要な役割を担うシグナル伝達系における key molecule を標的とした新規治療法の開発が望まれている。類上皮肉腫では癌抑制遺伝子の INI-1 が欠失していることが特徴的とされ、INI-1 欠失が AKT/mTOR 経路の活性化をもたらすという報告がある。今回、我々は2つのヒト類上皮肉腫細胞株において、AKT/mTOR 経路が恒常的に活性化し、その機序として HGF/c-MET 経路の活性化が寄与していることを新たに見出した。

A. 研究目的

本研究の目的は、ヒト類上皮肉腫細胞株に対する mTOR と c-MET を標的とした治療による抗腫瘍効果を検討することである。

B. 研究方法

VAESBJと先行研究で我々が樹立したAsra-EPSの2つのヒト類上皮肉腫細胞株を研究対象とした。mTOR阻害剤はすでに腎癌で臨床応用されているRAD001を用い、選択的c-MET阻害剤は現在進行固形癌で臨床試験中のINC280を使用した。WST-1 assayにて薬剤による細胞増殖抑制効果を調べ、Flow cytometryにより細胞周期を解析した。mTORやc-METの関連タンパクの発現をWestern blotting法にて調べ、培養液中のHGFの分泌量をELISA法にて測定した。腫瘍細胞を背部皮下に移植した担癌マウスを用いて*in vivo*における薬剤の抗腫瘍効果を検討し、臨床検体の免疫組織化学染色を行った。

（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

類上皮肉腫細胞株2株ではヒト皮膚線維芽細胞に比べ AKT/mTOR 経路の恒常的な活性化が観察された。RAD001 は類上皮肉腫細胞株2株に対して濃度依存的に G0/G1 cell cycle arrest を誘導することで、ヒト皮膚線維芽細胞に比べてより強い細胞増殖抑制効果を示した。RAD001 は *in vivo* においても腫瘍増大抑制効果を示したが、その効果は限定的で、RAD001 投薬群でも緩徐な腫瘍増大傾向を認めた。*in vitro*, *in vivo* の双方において RAD001 は mTOR 下流の S6RP のリン酸化を抑制したが、mTOR 上流の AKT のリン酸化を再亢進した。mTOR 阻害剤投与に伴う AKT の再活性化は上流の receptor tyrosine kinase (RTK) の活性化を介してもたらされるとされており、類上皮肉腫細胞株2株の受容体チロシンリン酸化酵素 (phospho-RTK) を網羅的に解析したところ、2株で共に c-MET の著明な活性化が確認された。2株は培養液中に c-MET のリガンドである HGF を大量に分泌しており、担癌マウスの血中からもヒト HGF が検出された。2株において INC280 投与により c-MET と下流の AKT や ERK のリン酸化が減弱し濃度依存的に細胞増殖が抑制されたが、mTOR 阻害剤と同様に *in vivo* における腫瘍抑制効果は限定的であった。また、2株において RAD001 投与に伴う AKT の再活性化が INC280 投与により相殺され、その機序が HGF/c-MET 経路の再活性化による negative feedback の解除である可能性が示唆された。2株に対して RAD001 と INC280 を併用することにより *in vitro*, *in vivo* において各々の単剤に比してより強い細胞増殖及び腫瘍増大抑制効果が観察された。当科で過去に手術を施行した類上皮肉腫患者 6

例の臨床検体においても高頻度に HGF(6 例/6 例)、c-MET(6 例/6 例)、phospho-MET(5 例/6 例)、phospho-AKT(6 例/6 例)のタンパク発現を認めた。

#### D. 考察

mTOR 阻害剤投与に伴う受容体を介した AKT の活性化の亢進は治療抵抗性の要因として報告されている。今回の結果より、類上皮肉腫では autocrine 的に HGF/c-MET 経路が活性化しているものと考えられ、類上皮肉腫において活性化した HGF/c-MET シグナルは下流の AKT/mTOR 経路の活性化を生じ腫瘍形成に関与すると共に、mTOR 阻害剤に対する治療抵抗性にも関与しているものと考えられた。

#### E. 結論

類上皮肉腫に対して mTOR 阻害剤と c-MET 阻害剤を併用することで著明な抗腫瘍効果が発揮され、mTOR と c-MET の両者を標的とした治療が類上皮肉腫に対して新たな治療法となりえる可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hayashi K, [Yoshikawa H](#), et al.:

Long-term results of intraoperative extracorporeal irradiation of autogenous bone grafts on primary bone and soft tissue malignancies

Acta Oncology, 54(1):138-141, 2015

Imura Y, [Yoshikawa H](#), et al.:

Combined targeting of mTOR and c-MET signaling pathways for effective management of epithelioid sarcoma

Mol Cancer, 13:185, 2014

Yasui H, [Yoshikawa H](#), et al.:

Tailored therapeutic strategies for synovial sarcoma: receptor tyrosine kinase pathway analyses predict sensitivity to the mTOR inhibitor RAD001

Cancer Lett, 347(1):114-122, 2014

Outani H, [Yoshikawa H](#), et al.:

Establishment of a novel clear cell sarcoma cell line (Hewga-CCS), and investigation of the antitumor effects of pazopanib on Hewga-CCS

BMC Cancer, 14:455, 2014

Imura Y, [Yoshikawa H](#), et al.:

A giant periosteal chondroma of the distal femur successfully reconstructed with synthetic bone grafts and a bioresorbable plate: a case report

World J Surg Oncol, 12:354, 2014

Kaneko K, [Yoshikawa H](#), et al.:

Expression of noggin, an antagonist of bone morphogenetic protein, in schwannoma: A possible mechanism

Oncol Letters, 8:111-116, 2014

Outani H, [Yoshikawa H](#), et al.:

Clinical outcomes for patients with synovial sarcoma of the hand

Springer Plus, 3:649, 2014

Wakamatsu T, [Yoshikawa H](#), et al.:

Deflection of VEGF action by SS18-SSX and composite VEGF- and CXCR4-targeted therapy in synovial sarcoma

Cancer Science, 105:1124-1134, 2014

Hamada K, [Yoshikawa H](#), et al.:

Intercalary endoprosthesis for salvage of failed intraoperative extracorporeal autogenous irradiated bone grafting (IORBG) reconstruction

J Surg Case Rep, 7; 2014(3), 2014

##### 2. 学会発表

Imura Y, [Yoshikawa H](#), et al.:

Combined targeting of mTOR and c-MET significantly inhibits epithelioid sarcoma cell growth

15<sup>th</sup> International Biennial Congress of the Metastasis Research Society

(2014.6.28-7.1 Heidelberg, Germany)

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 59 回秋田県整形外科医会 (2014.4.12 秋田)

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 40 回阪神地区整形外科を語る会

(2014.4.26 大阪)