

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上  
（分担研究報告書）

軟部肉腫の生物学的動態に関する臨床病理学的研究

研究分担者

小田 義直 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学 教授

研究要旨

軟部肉腫の発生頻度は全悪性腫瘍の1%未満と稀であることに加えて組織型が極めて多く、さらに同一組織型においても組織像が多彩であることから、病理診断が困難でありその生物学的動態が不明であるものも多い。今回軟部肉腫の中でも比較的頻度が高く四肢に好発する粘液線維肉腫と、生物学的動態に一定の見解が得られていない中間群腫瘍である孤立性線維性腫瘍において予後に影響を与える臨床病理学的因子を解析した。粘液線維肉腫においては粘液量、細胞密度、核異型が予後因子として重要であった。孤立性線維性腫瘍では予後不良因子である脱分化現象に富細胞性領域と多結節状構造が重要であると思われた。

研究協力者

小田 義直（九州大学形態機能病理）  
中島 康晴（九州大学整形外科）  
古江 増隆（九州大学皮膚科）  
山元 英崇（九州大学形態機能病理）  
孝橋 賢一（九州大学形態機能病理）  
山田 裕一（九州大学形態機能病理）  
木下 伊寿美（九州大学形態機能病理）  
吉本 昌人（九州大学形態機能病理）  
戸田 雄（九州大学形態機能病理）  
石原 新（九州大学形態機能病理）  
伊東 良広（九州大学形態機能病理）  
薄 陽祐（九州大学形態機能病理）  
岩崎 健（JCHO 九州病院病理診断科）  
隈 有希（九州大学皮膚科）  
古賀 裕（九州大学形態機能病理）  
橋迫 美貴子（九州大学形態機能病理）  
野崎 優衣（九州大学形態機能病理）  
清澤 大祐（九州大学形態機能病理）  
北原 大地（福岡赤十字病院病理診断科）  
成富 文哉（九州大学形態機能病理）  
井上 健（大阪市立総合医療センター病理診断科）  
向 崇徳（厚生連高岡病院病理診断科）  
本田 由美（熊本大学病院病理診断科）  
豊川 剛二（九州医療センター呼吸器外科）  
土橋 賢二（九州大学病態修復内科）  
伏見 文良（九州中央病院病理診断科）  
田口 健一（九州がんセンター病理診断科）  
西山 憲一（福岡赤十字病院病理診断科）

田宮 貞史（北九州医療センター病理診断科）  
大城 由美（松山赤十字病院病理診断科）  
鈴木 諭（九州大学神経病理）  
岩城 徹（九州大学神経病理）

1. 粘液線維肉腫と未分化多形肉腫の比較研究：  
病理組織学および臨床病理学的再分類

【研究の背景】粘液線維肉腫は豊富な粘液間質を有する悪性線維芽/筋線維芽細胞性腫瘍である。四肢や体幹の浅部軟部組織に好発し、頻回に局所再発、時として遠隔転移を起こすといった臨床的特徴をもつ。組織形態学的に、特に高悪性度粘液線維肉腫が未分化多形肉腫との区別が難しい場合がある。

【方法】本研究では、162例の粘液線維肉腫と43例の未分化多形肉腫の臨床情報及び組織学的データを再検討した。粘液線維肉腫における粘液領域の割合の定義は一定の見解が得られていないが本研究では粘液領域の割合10%を基準値として、粘液線維肉腫と未分化多形肉腫を区別した。

【結果】全体として、52例(34.4%)の粘液線維肉腫と9例(20.9%)の未分化多形肉腫が局所再発し、18例(12.2%)の粘液線維肉腫と19例(44.2%)の未分化

多形肉腫が遠隔転移し、13例(9.5%)の粘液線維肉腫と13例(9.5%)の未分化多形肉腫が腫瘍関連死していた。統計学的には、粘液線維肉腫の方が未分化多形肉腫より予後良好であった。さらに、より粘液領域が少ない粘液線維肉腫は予後不良の傾向がみられた。組織学的悪性度の指標であるFNCLCC gradeは、統計学的に有意に予後と相関していた(遠隔転移:p=0.0021, 腫瘍関連死:p=0.0021)。細胞密度と核異型のみ、統計学的に予後不良の傾向がみられた。粘液領域が10%未満になり、未分化多形肉腫様に形態変換された粘液線維肉腫の全生存率は、未分化多形肉腫の全生存率に近接していた。【結論および考察】粘液線維肉腫は分子生物学的に未分化多形肉腫と異なる腫瘍であると考えられ、粘液が少ない粘液線維肉腫はより予後不良の傾向を示した。我々は粘液量、細胞密度、核異型が予後因子として重要であると考えた。粘液線維肉腫は局所再発を介して、形態学的及び生物学的観点から未分化多形肉腫の組織学的悪性度に類似する可能性がある。

## 2. 後腹膜原発粘液線維肉腫の存在の可能性について

【研究の背景】粘液線維肉腫は主に高齢患者の四肢や体幹に好発するが、まれに後腹膜原発粘液線維肉腫が報告されており、一般的に、後腹膜発生は非常にまれであるか、または存在しないと言われている。それらは、後腹膜に頻繁に発生しMDM2遺伝子増幅の分子学的特徴を持つ高分化型脂肪肉腫または脱分化型脂肪肉腫の一部をみている可能性があるといった議論がある。本研究は後腹膜粘液線維肉腫の存在について精査した。

【方法】当施設に登録されている後腹膜肉腫239例を調査し、臨床病理学的、分子遺伝学的に再分類した。

【結果】脱分化型脂肪肉腫が最も多く見られた(104例、43.3%)。「粘液型悪性線維性組織球腫:現在の未分化多形肉腫」および「粘液性肉腫」と診断された6症例を抽出し、これらが、核異型を伴う紡錘形から多形の腫瘍細胞の多結節性増殖、粘液間質、繊細なスリット状の血管、偽脂肪芽細胞を伴うといった粘液線維肉腫の形態学的特徴と相違ない

ことを確認した。免疫組織化学染色においてMDM2およびCDK4陽性を示した症例は、脱分化型脂肪肉腫として除外した。次に、MDM2陰性であった症例に対して、蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)を用いてMDM2遺伝子増幅の有無を調べた。その結果、組織像が粘液線維肉腫と一致し、MDM2とCDK4の免疫組織化学的染色とFISHによるMDM2遺伝子増幅の両方で陰性を示した症例が2例認められた。

【結論および考察】真の後腹膜発生の粘液線維肉腫は実在する可能性があり、同様の組織像を示す脱分化型脂肪肉腫と過去に診断された症例中に隠れている可能性がある。本研究は後腹膜原発粘液線維肉腫の存在を示唆しており、その診断には臨床病理学のおよび分子遺伝学的アプローチが必要であると考えられる。

## 3. 孤立性線維性腫瘍の脱分化現象を誘起する組織学的背景に関する研究

【背景】骨軟部腫瘍における脱分化とは、ある特定の分化を有する既知の腫瘍内あるいは腫瘍に隣接して明らかに高悪性度肉腫の成分が明瞭な境界を有して出現する現象であり、様々な腫瘍において報告されている。孤立性線維性腫瘍(Solitary fibrous tumor: SFT)は四肢のみならず胸腔内、腹腔内および中枢神経にも発生し、病理組織学的にその予後を推定するのは困難であることから良悪性中間群に分類されている。SFTにおいても脱分化が生じることがこれまでに報告されており、脱分化を起こしたSFT(脱分化SFT)は通常のSFTと比較して極めて予後不良であることが知られている。本研究においては、脱分化を起こすSFTに共通した組織学的特徴ないし分子生物学的特徴がないかを調査し、脱分化を起こしやすいSFTの特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】145例の原発性SFTの症例に関して、臨床、組織病理学、免疫染色および融合遺伝子パターンの情報を収集し、統計学的解析を行った。

【結果】145例中、富細胞性領域が見られたのが45例(31%)、多数の有糸分裂像が観察されたのが16例(11%)、壊死が観察されたのが11例(7.5%)、多結節状構造が観察されたのが39例(29.5%)であ

った。脱分化を起こした6例中5例には背景に多結節状構造および富細胞性領域が観察された。免疫染色では、腫瘍はp16に23例(16.4%)が、p53に3例(2.1%)が、IMP3に16例(16%)が陽性であった。p16陽性症例においては、富細胞性領域と脱分化領域でp16のびまん性陽性像が観察された。RB1タンパク発現欠失は17例(15.4%)で認められた。6例の脱分化症例のうち4例ではRB1他の欠失が認められた。統計学的には、富細胞性領域および多結節状構造は脱分化と有意差を持って相関があり、p16陽性およびp53も脱分化と相関があることが明らかとなった。多変量解析により富細胞性領域が遠隔転移における独立した危険因子であり、多数の有糸分裂像が腫瘍死における独立した危険因子であることが明らかとなった。

【結論および考察】以上の結果より、SFTにおいては富細胞性領域と多結節状構造が、脱分化が起こる組織学的背景であると思われた。さらに、富細胞性成分と多結節状構造はp16過剰発現およびRbタンパク発現欠失によって起こった組織学的現象であると思われた。SFTの脱分化はRB1遺伝子欠失とp53変異をきたして多段階的に発生した悪性化現象であることが推定される。

## 結論

希少な軟部肉腫において正しく病理診断された組織型別に生物学的動態に関する臨床病理学的事項を明らかにしてゆくことは、希少疾患ガイドライン作成の一助になると考えられる。

## 研究発表

### 1. 論文発表

研究協力者：小田 義直

1. Tsuruta S, Ohishi Y, Fujiwara M, Ihara E, Ogawa Y, Oki E, Nakamura M, **Oda Y**. Gastric hepatoid adenocarcinomas are a genetically heterogenous group; most tumors show 'chromosomal instability,' but 'MSI' tumors do exist. *Hum Pathol*. 2019 Jun;88:27-38.
2. Yamada Y, Kohashi K, Kinoshita I, Yamamoto H, Iwasaki T, Yoshimoto M, Ishihara S, Toda Y, Ito Y, Koga Y, Hashisako M, Nozaki Y, Kiyozawa D, Kitahara D, Inoue T, Mukai M, Honda Y, Toyokawa G, Tsuchihashi K, Matsushita Y, Fushimi F, Taguchi K, Tamiya S, Oshiro Y, Furue M, Nakashima Y, Suzuki S, Iwaki T, **Oda Y**. Clinicopathological review of solitary fibrous tumors: dedifferentiation is a major cause of patient death. *Virchows Arch*. 2019 Oct;475(4):467-477.
3. Yamamoto H, Nozaki Y, Kohashi K, Kinoshita I, **Oda Y**. Diagnostic utility of pan-Trk immunohistochemistry for inflammatory myofibroblastic tumors. *Histopathology*. 2019 Oct.
4. Hirata M, Asano N, Katayama K, Yoshida A, Tsuda Y, Sekimizu M, Mitani S, Kobayashi E, Komiyama M, Fujimoto H, Goto T, Iwamoto Y, Naka N, Iwata S, Nishida Y, Hiruma T, Hiraga H, Kawano H, Motoi T, **Oda Y**, Matsubara D, Fujita M, Shibata T, Nakagawa H, Nakayama R, Kondo T, Imoto S, Miyano S, Kawai A, Yamaguchi R, Ichikawa H, Matsuda K. Integrated exome and RNA sequencing of dedifferentiated liposarcoma. *Nat Commun*. 2019 Dec;10(1):5683.
5. Ito T, Kaku-Ito Y, Murata M, Ichiki T, Kuma Y, Tanaka Y, Ide T, Ohno F, Wada-Ohno M, Yamada Y, **Oda Y**, Furue M. Intra- and Inter-Tumor BRAF Heterogeneity in Acral Melanoma: An Immunohistochemical Analysis. *Int J Mol Sci*. 2019 Dec;20(24).
6. Ito T, Takeda A, Fujiwara K, Hasegawa E, Nakao S, Ohishi Y, **Oda Y**, Yoshikawa H, Sonoda KH. Risk factors for failure of vitrectomy cell block technique in cytological diagnosis of vitreoretinal lymphoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 May;257(5):1029-1036.
7. Kohsaka S, Tatsuno K, Ueno T, Nagano M, Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Takai D, Ikegami M, Kobayashi H, Kage H, Ando M, Hata K, Ueda H, Yamamoto S, Kojima S, Oseto K, Akaike K, Suehara Y, Hayashi T, Saito T, Takahashi F, Takahashi K, Takamochi K, Suzuki K, Nagayama S, **Oda Y**, Mimori K, Ishihara S, Yatomi Y, Nagase T, Nakajima J, Tanaka S, Fukayama M, Oda K, Nangaku M, Miyazono K, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H. Comprehensive Assay for the Molecular Profiling of Cancer by Target Enrichment From Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Specimens. *Cancer Sci*. 2019 Apr;110(4):1464-1479.
8. Miki M, Oono T, Fujimori N, Takaoka T, Kawabe K, Miyasaka Y, Ohtsuka T, Saito D, Nakamura M, Ohkawa Y, **Oda Y**, Suyama M, Ito T, Ogawa Y. CLEC3A, MMP7, and LCN2 as novel markers for predicting recurrence in resected G1 and G2 pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Med*. 2019 Jul;8(8):3748-3760.

9. Murayama R, Nishie A, Hida T, Baba S, Inokuchi J, **Oda Y**, Honda H. Uptake of 18F-FDG in Adrenal Adenomas Is Associated With Unenhanced CT Value and Constituent Cells. *Clin Nucl Med*. 2019 Dec;44(12):943-948.
10. Souzaki R, Kawakubo N, Matsuura T, Yoshimaru K, Koga Y, Takemoto J, Shibui Y, Kohashi K, Hayashida M, **Oda Y**, Ohga S, Taguchi T. Navigation surgery using indocyanine green fluorescent imaging for hepatoblastoma patients. *Pediatr Surg Int*. 2019 May;35(5):551-557.
11. Tsuda Y, Hirata M, Katayama K, Motoi T, Matsubara D, **Oda Y**, Fujita M, Kobayashi H, Kawano H, Nishida Y, Sakai T, Okuma T, Goto T, Ogura K, Kawai A, Ae K, Anazawa U, Suehara Y, Iwata S, Miyano S, Imoto S, Shibata T, Nakagawa H, Yamaguchi R, Tanaka S, Matsuda K. Massively parallel sequencing of tenosynovial giant cell tumors reveals novel CSF1 fusion transcripts and novel somatic CBL mutations. *Int J Cancer*. 2019 Dec;145(12):3276-3284.
12. Yoshimura M, Kinoshita Y, Hamasaki M, Matsumoto S, Hida T, **Oda Y**, Iwasaki A, Nabeshima K. Highly expressed EZH2 in combination with BAP1 and MTAP loss, as detected by immunohistochemistry, is useful for differentiating malignant pleural mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia. *Lung Cancer*. 2019 Apr;130:187-193.
13. Hori Y, Yamamoto H, Nozaki Y, Fujiwara M, Taguchi K, Nishiyama K, Nakamura S, **Oda Y**. Colorectal diffuse large B-cell lymphoma: molecular subclassification and prognostic significance of immunoglobulin gene translocation. *Hum Pathol*. 2020 Feb;96:67-78.
14. Okumura Y, Kohashi K, Tanaka Y, Kato M, Maehara Y, Ogawa Y, **Oda Y**. Activation of the Akt/mammalian target of rapamycin pathway in combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: significant correlation between p-4E-BP1 expression in cholangiocarcinoma component and prognosis. *Virchows Arch*. 2020 Jan.
15. Tsuruta S, Kohashi K, Yamada Y, Fujiwara M, Koga Y, Ihara E, Ogawa Y, Oki E, Nakamura M, **Oda Y**. Solid-type poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach: Deficiency of mismatch repair and SWI/SNF complex. *Cancer Sci*. 2020 Mar;111(3):1008-1019.
16. Yoshimoto M, Yamada Y, Ishihara S, Kohashi K, Toda Y, Ito Y, Yamamoto H, Furue M, Nakashima Y, **Oda Y**. Comparative Study of Myxofibrosarcoma With Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma: Histopathologic and Clinicopathologic Review. *Am J Surg Pathol*. 2020 Jan;44(1):87-97.
17. Basturk O, Weigelt B, Adsay V, Benhamida JK, Askan G, Wang L, Arcila ME, Zamboni G, Fukushima N, Gularte-Mérida R, Da Cruz Paula A, Selenica P, Kumar R, Pareja F, Maher CA, Scholes J, **Oda Y**, Santini D, Doyle LA, Petersen I, Flucke U, Koelsche C, Reynolds SJ, Yavas A, Deimling AV, Reis-Filho JS, Klimstra DS. Sclerosing epithelioid mesenchymal neoplasm of the pancreas - a proposed new entity. *Mod Pathol*. 2020 Mar; 33(3):456-467.
18. Ito T, Kaku-Ito Y, Murata M, Furue K, Shen C, **Oda Y**, Furue M. Immunohistochemical BRAF V600E Expression and Intratumor BRAF V600E Heterogeneity in Acral Melanoma: Implication in Melanoma-Specific Survival. *J Clin Med*. 2020 Mar;9(3).
19. Narazaki T, Shiratsuchi M, Matsushima T, Tsuda M, Tsukamoto Y, Muta H, Masuda T, Kimura D, Takamatsu A, Yamamoto H, **Oda Y**, Miyoshi H, Ohshima K, Matsuda Y, Sakamoto R, Nakashima Y, Ogawa Y. Clinico-pathological Characteristics of Primary Adrenal Lymphomas - Potential Efficacy of Autologous Stem Cell Transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2020 Feb; 1-3.
20. Ohmura H, Ito M, Uchino K, Okada C, Tanishima S, Yamada Y, Momosaki S, Komoda M, Kuwayama M, Yamaguchi K, Okumura Y, Nakano M, Tsuchihashi K, Isobe T, Ariyama H, Kusaba H, **Oda Y**, Akashi K, Baba E. Methylation of drug resistance-related genes in chemotherapy-sensitive Epstein-Barr virus-associated gastric cancer. *FEBS Open Bio*. 2020 Jan;10(1):147-157.
21. Ueda T, Koga Y, Yoshikawa H, Tanabe M, Yamana K, Oba Y, Nakashima K, Ono H, Ichimura T, Hasegawa S, Kato W, Kobayashi T, Nakayama H, Sakai Y, Yoshitake T, Ohga S, **Oda Y**, Suzuki S, Sonoda K, Ohga S. Survival and Ocular Preservation in a Long-Term Cohort of Japanese Patients With Retinoblastoma. *BMC Pediatr*. 2020 Jan; 20(1):37.
22. Yahiro K, Matsumoto Y, Yamada H, Endo M, Setsu N, Fujiwara T, Nakagawa M, Kimura M, Shimada E, Okada S, **Oda Y**, Nakashima Y. Activation of TLR4 Signaling Inhibits Progression of Osteosarcoma by Stimulating CD8-positive Cytotoxic Lymphocytes. *Cancer Immunol Immunother*. 2020 Feb.
23. Yamamoto M, Yoshida Y, Tuneyoshi M, Gion T, Tominaga Y, Koga Y, **Oda Y**. "Gastric Perivascular Epithelioid Cell Tumor: A Case

Report"Ann Case Report 11: 239.

24. Yugawa K, Yoshizumi T, Kohashi K, Kurihara T, Yoshiya S, Takeishi K, Itoh S, Harada N, Ikegami T, Soejima Y, **Oda Y**, Mori M. Solitary fibrous tumor in the liver: case report and literature review.Surg Case Rep. 2019 Apr;5(1):68.
25. Izuwa A, Toyokawa G, Shoji F, Yamazaki K, Momosaki S, Furuya K, Yamada Y, **Oda Y**, Takeo S. First Case of a Primary Lung Granulosa Cell Tumor With a Mutation in the Forkhead Box L2 Gene.J Thorac Oncol. 2019 May;14(5):e100-e102
26. Masuda Y, Tsukamoto Y, Zenitani M, **Oda Y**, Kinoshita I, Kohashi K, Takemoto J, Hirota S, Shibata A, Koda T, Takeshima Y. A newborn case of jejunal ALK-negative inflammatory myofibroblastic tumor with ETV6-NTRK3 fusion.Pediatr Blood Cancer. 2019 Oct;66(10):e27902.
27. Miki K, Yoshimoto K, Yamada Y, Kabashima A, Kuga D, **Oda Y**, Iihara K. Rapid growth of metastatic brain tumor from gastric undifferentiated pleomorphic sarcoma: A case report. Surg Neurol Int. 2019 Apr;10:74.
28. Yorita K, Togashi Y, Nakagawa H, Miyazaki K, Sakata S, Baba S, Takeuchi K, Hayashi Y, Murakami I, Kuroda N, **Oda Y**, Kohashi K, Yamada Y, Kiyozawa D, Michal M, Michal M. Vocal cord inflammatory myofibroblastic tumor with mucoid deposits harboring TIMP3-ALK fusion: A potential diagnostic pitfall.Pathol Int. 2019 Jun;69(6):366-371.
29. Wang H, Yoshizumi T, Itoh S, Ikegami T, Harada N, **Oda Y**, Mori M. Retroperitoneal schwannoma preoperatively diagnosed as liver metastasis from colon cancer: A case report.Int J Surg Case Rep. 2019 Sep;64:31-34.
30. Iwasaki T, Kohashi K, Ohno M, Taguchi T, **Oda Y**. Establishment and Characterization of a Novel Primitive Yolk Sac Tumour Cell Line, C587.Anticancer Res. 2020 Feb;40(2):759-766.
31. Yugawa K, Kohashi K, Itoh S, Yoshizumi T, Sakamoto I, Tsutsui H, Mori M, **Oda Y**. Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma After Tetralogy of Fallot Repair: A Case Report and Review of Literature.Pathol Res Pract. 2020 Feb.
32. Toya M, Yamada Y, Yokoyama R, Taguchi K, Nabeshima K, Isayama T, **Oda Y**. Dedifferentiated Low-Grade Central Osteosarcoma With Extensive Cystic Change Initially Treated as a Simple Bone Cyst.Pathol Res Pract.152832 2020 Jan.

#### 知的財産権の出願・登録状況

該当なし