

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と

次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究

（分担研究報告書）

ガイドライン作成に向けた骨軟部腫瘍の病理学的診断に関する研究

（分担研究報告書）

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

他学会との連携による策定が行われてきた後腹膜肉腫診療ガイドラインは公開され、悪性骨腫瘍診療ガイドラインも近日中に公開予定である。今後これらのガイドラインの積極的な活用が期待される。希少癌のコンサルトに関しては日本病理学会と国立がん研究センターの病理診断コンサルテーションシステムの統合が今後の課題である。骨軟部腫瘍の中で臨床病理学的、分子病理学的解析が十分になされていない腫瘍の解析を行い、特に希少な腫瘍においてその臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにした。悪性軟部腫瘍における術前化学療法法の組織学的効果判定に際し客観的な基準を構築することができ、さらに予後予測に有用であることを明らかにした。

研究協力者

中島 康晴（九州大学整形外科）

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）

岩崎 健（九州大学病院病理診断科）

木下 伊寿美（九州大学病院病理診断科）

成富 文哉（九州大学病院病理診断科）

薄 陽祐（九州大学形態機能病理）

古川 寛（九州大学形態機能病理）

川口 健悟（九州大学形態機能病理）

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）

A. 研究目的

骨軟部肉腫などの希少がんの病理診断は、一般病理医はその確定診断に難渋することが少なくない。その一方で患者にとっては正しい診断に至らないがために適切な治療へ結びつかず不利益となりうる。希少がんにおける病理診断精度の向上ならびに病

理診断体制の適切な構築、さらには新たな治療を目指した研究は重要であり本研究ではこれらの課題に対する関与を行った。

B. 研究方法

希少がんの中でも特に骨軟部腫瘍ならびに小児腫

瘍に重点を置いて、以下のような活動ならびに研究を行った。

1) 骨軟部腫瘍の各種ガイドライン作成に関与
・悪性骨腫瘍診療ガイドライン策定およびその英語版作成

・悪性軟部腫瘍取り扱い規約の策定
・International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR)のGIST groupによるGIST病理診断dataset策定と英文雑誌への投稿 (Histopathology. 2023 Feb;82(3):376-384.

2) 希少がんコンサルテーション体制の整備および骨軟部腫瘍、小児腫瘍の各種コンサルテーションシステムの病理診断コンサルタントとして診断難解例の診断を行った

・日本病理学会での遺伝子解析有料化システムの運用
・日本病理学会コンサルテーションシステムおよび、国立がん研究センターコンサルテーションシステムでの診断依頼症例の病理診断
・小児腫瘍JCCG病理部会でのJRSG横紋筋肉腫症例の中央病理診断
・JCOG1802およびJCOG2102における軟部腫瘍中央病理診断
・AMED 革新的がん医療実用化研究事業がん全ゲノム解析プロジェクト(骨軟部腫瘍グループ)における骨軟部腫瘍希少亜型の中央病理診断
・日本病理学会「希少がん診断のための病理医育成事業」に関与

3) 各種国内外学会での骨軟部腫瘍2020WHO分類に関する講演を行い、骨軟部腫瘍に関する国際シンポジウムを企画し、座長を務めた。

4) 2022年4月日本病理学会総会の「ワークショップ：骨軟部腫瘍の病理診断：コンサルテーションと中央診断」の中で「欧州における骨軟部腫瘍の中央病理診断体制と本邦の現状との比較」というタイトルで講演を行った。

5) 2022年10月の日本癌学会において「特別企画7：第3期がん対策推進基本計画の成果と展望」において「希少がん対策における中央病理診断ネットワーク構築のための課題と展望-肉腫を中心に」というタイトルで講演を行った。

6) 希少がんである骨軟部腫瘍の臨床病理学的ならびに分子病理学的解析

対象：未分化多形肉腫、軟骨肉腫、骨巨細胞腫、悪性骨巨細胞腫、粘液型脂肪肉腫、子宮平滑筋肉腫

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮が必要な骨軟部腫瘍の臨床病理学的ならびに分子病理学的解析に関する研究ではIRB審査済である。

C. 結果

1) 骨軟部腫瘍のガイドライン作成

・日本整形外科学会が策定する悪性骨腫瘍診療ガイドラインは編集済で2022年1月に南江堂から刊行され、さらにその英文化が待たれている状態である。

・日本整形外科学会主体で悪性軟部腫瘍取り扱い規約第4版が2023年3月に金原出版より刊行された。本規約の中で病理学的事項を担当し分担執筆している。

・International Collaboration on Cancer Reporting

ting (ICCR) のGIST group によるGIST病理診断datasetを策定しさらに英文論文として病理国際学雑誌への投稿し、掲載された (Histopathology. 2023 Feb;82(3):376-384.)

2) 希少がんコンサルテーション体制の整備および骨軟部腫瘍、小児腫瘍の各種コンサルテーションシステムの病理診断コンサルタントとして診断難解例の診断

・日本病理学会での遺伝子解析有料化システムの運用を行い順調に運営されている。

・日本病理学会コンサルテーションシステムおよび、国立がん研究センターコンサルテーションシステムでの診断依頼症例の病理診断をおこなった。病理学会と国立がん研究センターの間でこの2つのシステムの統合について、病理学会側から推進し遅くとも来年度からシステムを統合する予定である。

・小児腫瘍JCCG病理部会でのJRSG横紋筋肉腫症例、JRSG骨軟部悪性固形腫瘍およびJCOG0905, JCOG1802, JCOG2102における骨肉腫および軟部腫瘍症例の中央病理診断を行った。

・AMED 革新的がん医療実用化研究事業がん全ゲノム解析プロジェクト (骨軟部腫瘍グループ) における骨軟部腫瘍希少亜型の中央病理診断を行った。

・日本病理学会「希少がん診断のための病理医育成事業」にて希少がん病理診断支援検討委員会委員および病理学会理事長として、この事業の遂行を行った。

3) 各種国内外学会での骨軟部腫瘍2020WHO分類に関する講演ならびに、骨軟部腫瘍に関する国際シンポジウムの企画

・2022年5月12日オンラインで開催された韓国病理学会においてNew concepts in 2020 WHO Classification of Soft Tissue and Bone Tumors with their molecular featuresというタイトルで講演を行い、2020年骨軟部腫瘍WHO分類の内容を啓蒙した。

・2023年10月15日オーストラリア・シドニーで開催された国際病理アカデミー学術集会においてNTRK rearranged spindle cell neoplasm and its related tumorsというタイトルで新規軟部腫瘍組織型について解説を行った。

・2023年1月27日 小倉で開催された第33回骨軟部放射線研究会片山記念講演で「骨腫瘍病理診断における新たな疾患概念と分子遺伝学的知見」というタイトルで講演を行い骨腫瘍に於ける最近の分類、疾患概念の変化および分子遺伝学的特徴について解説、啓蒙を行った。

・2023年3月12日にニューオリンズで開催された北米病理学会において国際骨軟部腫瘍病理学会 (International Society of Bone and Soft Tissue Pathology: ISBSTP) のコンパニオンミーティングにおいて” Controversial Terminology in Bone and Soft Tissue Pathology: Future Considerations” というタイトルのシンポジウムを企画し座長を務めた。骨軟部腫瘍病理研究の国際的な第一人者であるDr. Andrew Eric Rosenbergに骨軟部腫瘍全体の疾患概念および用語に関する講演を (Names Matter - Improving Terminology in Bone and Soft Tissue Pathology)、

Dr. Julie C. Fanburg-Smithに特徴的な新規遺伝子異常を有する骨軟部腫瘍についての講演を(Update in Terminology For a) Tyrosine-Kinase Fusion Sarcomas and b) NFATc2 Tumors)、Dr. Shi WeiにUSP6遺伝子再構成を有する骨軟部腫瘍群に関する講演を(Update in Terminology for Aneurysmal Bone and Myositis Ossificans, Unifying USP6 Concept)、Dr. Andrew Folpeに新規の遺伝子異常を有する横紋筋性腫瘍についての講演を(Update in Terminology for Inflammatory Rhabdomyoblastic Tumor/Inflammatory Leiomyosarcoma/Histiocyte-rich Rhabdomyoblastic Tumor)行ってもらい好評であった。

4) 2022年4月日本病理学会総会において「ワークショップ：骨軟部腫瘍の病理診断：コンサルテーションと中央診断」の中で「欧州における骨軟部腫瘍の中央病理診断体制と本邦の現状との比較というタイトルで講演を行い、本邦の希少がん病理診断の問題点と今後の展望について解説した。

5) 2022年10月の日本癌学会において「特別企画7：第3期がん対策推進基本計画の成果と展望」において「希少がん対策における中央病理診断ネットワーク構築のための課題と展望-肉腫を中心に」というタイトルで講演を行い、病理学会と国立がんセンターの病理診断システムの統合の可能性についても言及を行った。

6) 希少がんである骨軟部腫瘍の臨床病理学的ならびに分子病理学的解析

・未分化多形肉腫、軟骨肉腫、骨巨細胞腫、悪性骨巨細胞腫、粘液型脂肪肉腫、子宮平滑筋肉腫

・未分化多形肉腫

未分化多形肉腫 (UPS) は予後不良とされている。近年、マクロファージの免疫チェックポイントであるシグナル制御タンパク質 α (SIRP α) や、T細胞やナチュラルキラー細胞の免疫チェックポイントであるT cell immunoreceptor with immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif domains (TIGIT) が、がん免疫療法のターゲットとして期待されている。本研究では、SIRP α とTIGITのUPSの予後因子としての価値を評価することを目的とした。cBio Cancer Genomics Portalを使用し、Cancer Genome AtlasのUPS50症例のmRNA発現データを解析した。49例のUPS臨床検体を検索し、免疫組織化学 (IHC) を行い、programmed death ligand 1 (PD-L1)、SIRP α 、CD68、CD163、TIGIT、CD155、CD8を検出した。SIRP α は、オープンアクセスデータおよびコホートのIHC ($p = 0.002$)により、CD163 (Pearsonの $r = 0.51$, $p = 0.0002$)と正の相関があり、SIRP α 陽性マクロファージ浸潤は、PD-L1発現1%以上のUPS細胞ではPD-L1未満のUPS細胞より高かったことがわかった ($p = 0.047$)。TIGITはPD-L1 ($r = 0.54$, $p < 0.0001$) およびCD8A ($r = 0.98$, $p < 0.0001$)と正の相関があった。49例中35例では、IHCにより腫瘍細胞上のTIGITの高発現が確認された。さらに、腫瘍細胞上のTIGIT発現は、CD155陽性 ($p = 0.0144$) およびCD8陽性 ($p = 0.0487$) 細胞浸潤と負の相関があった。生存率解析では、SIRP α 陽性マクロファージ浸潤の高さは、全生存率の低下および転移と関連していた (それぞれ $p < 0.0001$, $p = 0.0006$)。SIRP α 陽性マクロファージはUPS細胞に浸潤しており、予後不良を予測した。腫瘍細胞でのTIGITの高発現は、UPSでの腫瘍浸潤マクロファージのレベル低下と関連していた。Ishihara S and Oda Y et al. : Clinical significance of signal regulatory protein alpha and T cell immunoreceptor with immunoglobulin an

d immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif domain expression in undifferentiated pleomorphic sarcoma.

J Cancer Res Clin Oncol. 2022 Jun 23.

・軟骨肉腫

軟骨肉腫は2番目に多い原発性悪性骨腫瘍であり、腫瘍性骨質や骨形成を伴わない軟骨性マトリックスを生成する。WHO軟部組織・骨分類（2020年版）における組織学的グレードは、従来の軟骨肉腫の臨床転帰を予測する上で最も重要な因子であるが、その詳細な定義が明確でないため、時として問題となることがある。ここでは、従来型軟骨肉腫の症例を検討し、組織学的所見の意義を検証した。さらに、従来型軟骨肉腫の新しいスコアリングシステムを提案した。従来型軟骨肉腫60例と脱分化型軟骨肉腫21例の臨床病理学的特徴を検討した。中等度から高度の核異型度は遠隔転移と相関していた。中等度から高度の核異型度、高細胞密度、1%以上の粘液質変化は、全生存率の悪化と相関していた。一方、核異型度が軽度の症例では、腫瘍関連死や転移は認められなかった。以上の結果から、核異型度（軽度：0、中度：+1、高度：+2）、細胞性（細胞性なし、軽度増加：0、中度、びまん性増加：+1）、壊死（細胞性なし、びまん性増加：+2）、壊死（細胞性なし、びまん性増加：+1）を基に、新しいスコアシステムを提案した。各グレードの定義は、軽度核異型度のみの症例をグレード1、軽度核異型度を除く総スコア1~3をグレード2、総スコア4または5をグレード3とした。グレード1は18例（30%）で、局所再発5例（28%）を含むが、転移や腫瘍関連死はなかった。グレード2は26例（43%）で、局所再発2例（8%）、転移3例（12%）、腫瘍関連死1例（4%）、グレード3は、局所再発4例（25%）、転移6例（38%）、腫瘍関連死5例（31%）を含む16例（27%）であった。組織

学的所見と脱分化との間には、統計的に有意な関連は見られなかった。本研究から、従来型軟骨肉腫のグレーディングのために、核異型度、細胞密度、壊死、粘液性変化に基づく新しい組織学的スコアリングシステムを提案した。このシステムを用いると、従来の軟骨肉腫は3つのグレードに明確に分類できる：グレード1、非転移性群、グレード2、転移するが生命を脅かすことはまれな群、グレード3、頻繁に転移し生命を脅かす群である。

Susuki Y and Oda Y et al.: A new scoring system for the grading of conventional chondrosarcoma: Its clinicopathological significance.

Pathol Res Pract. 2022 Sep 16;238

・骨巨細胞腫

デノスマブは骨巨細胞腫（GCTB）に対する画期的な薬剤であるが、GCTBの腫瘍骨化に関する臨床バイオマーカーは解明されていない。本研究では、Wnt/ β -cateninシグナルとGCTBの骨化との関係を調べ、内因性の核内 β -catenin発現がGCTBにおけるdenosumab誘発骨形成を予測するかどうかを評価した。患者由来の原発性GCTB腫瘍間質細胞は、骨芽細胞的特徴を示した。骨芽細胞マーカーと β -カテニン核内転位は分化誘導により有意に上昇し、Wntシグナル阻害剤GGTI-286や選択的Rac1-LEF阻害剤NSC23766で処理することにより抑制された。さらに、86個のGCTB臨床サンプルについて、内因性骨化と核内 β -カテニン転座を検討し、腫瘍内骨化と核内転位が有意に関連していることを明らかにした。また、腫瘍CT画像の3次元定量解析（ $n = 13$ ）により、ナイーブGCTBサンプルの核内 β -カテニン転位が、デノスマブによる腫瘍骨化に有意に関与していることが明らかになった。この結果は、核内 β -カテニン転位とGCTBの骨芽細胞分化の密接な関係を示唆するものである。ナイーブGCTBサンプルの核内 β -カテニ

ンを調べることは、デノスマブ治療後のGCTBの骨化を予測するバイオマーカーとして有望である。

Kimura A and Oda Y et al. Nuclear β -catenin translocation plays a key role in osteoblast differentiation of giant cell tumor of bone. Sci Rep. 2022 Aug 4;12(1):13438.

・悪性骨巨細胞腫

骨巨細胞腫 (GCTB) は、まれに一次または二次的に悪性化し、骨悪性巨細胞腫 (MGCTB) となることがあるが、その分子変化の詳細については未だ不明であった。本研究では、MGCTB9例 (原発性5例、続発性4例) の免疫組織化学、蛍光in situハイブリダイゼーション (FISH)、次世代シーケンサー (NGS) に基づいて、MGCTBの臨床病理学および分子的特徴を明らかにすることを目的とした。MGCTB9例中7例 (78%) がH3.3 G34Wに免疫組織化学的に陽性となった。2例 (22%) では、GCTB成分は局所的またはびまん性にH3.3 G34W陽性であったが、その悪性成分は完全にH3.3 G34W陰性であり、これはFISHによるH3F3Aのヘテロ接合性喪失と関連していた。4つのMGCTBのNGSでは、TP53 (n = 3)、EZH2 (n = 1) および他のいくつかの遺伝子に病原性変異が認められた。9つのMGCTBの免疫組織化学的解析により、p53の核内蓄積 (n = 5) とH3K27me3発現の消失 (n = 3) が確認され、これらは相互に排他的であることが示された。また、多形細胞または上皮細胞優勢のMGCTB5例中4例 (80%) がp53陽性、紡錘細胞優勢のMGCTB4例中3例 (75%) がヒストン3のリジン27でのトリメチル化 (H3K27me3) 陰性であった。この結果は、p53の変化とH3K27me3欠損に見られるヒストンメチル化の機能不全がGCTBの悪性化に重要な役割を果たし、MGCTBにおける表現型と遺伝子型の相関に寄与している可能性を示唆した。組織学的、免疫組織化学的、分子生物学的な情報を組み合わせ

ることで、困難な症例の診断に一部役立つと思われる。

Ishihara S and Oda Y et al. Histological and immunohistochemical features and genetic alterations in the malignant progression of giant cell tumor of bone: a possible association with TP53 mutation and loss of H3K27 trimethylation. Mod Pathol. 2022 May;35(5):640-648.

・粘液型脂肪肉腫

粘液性脂肪肉腫 (MLS) は脂肪肉腫の20~30%を占め、円形細胞成分 (RCC) は特有の予後不良因子であると考えられている。しかし、RCCの評価基準は曖昧であるため、病理医によって判定がまちまちである。本研究では、核異型度を評価するために確立された2つのグレーディングシステム (すなわち、WHO/国際泌尿器科病理学会と腎細胞がんにおけるFuhrmanグレーディング) を修正し、MLS64症例に適用した。細胞形態および細胞密度の詳細をソフトウェアベースの評価により行った。また、DNA変異解析、包括的なmRNA発現解析、免疫組織化学も実施した。その結果、修正Fuhrmanグレーディングシステムによる高核異型度グループは、無病生存率が有意に低いことが明らかになった (ハザード比: 4.43、95%信頼区間: 0.9-22.6、p = 0.047)。一方、細胞密度は、修正Fuhrman高悪性度群で有意に高かったが (hypercellular areaの割合でp = 0.010; 最大細胞密度でp = 0.003)、それ自体は生存解析における予後不良因子ではなかった。さらに、修正Fuhrman高悪性度群では、細胞周期関連遺伝子 (FOXM1、PLK1、CDK1など) が有意に発現していた。結論として、我々の解析は、(細胞密度ではなく) 核形態に焦点を当てた評価が、MLSの予後を予測する上でより信頼できることを示唆した。

Kawaguchi K and Oda Y et al. Prognostic value of nuclear morphometry in myxoid liposarcoma. *Cancer Sci.* 2023 Jan 20.

・子宮平滑筋肉腫

サイクリン依存性キナーゼ8 (CDK8) は、転写メダイエーター複合体に関連し、癌に関与するいくつかの転写因子を制御している。CDK8の発現は、免疫組織化学的に結腸および乳癌の予後不良マーカーである。RNAポリメラーゼII転写メダイエーターサブユニットMED12のエクソン2における体細胞変異は、子宮平滑筋肉腫 (ULMS) 症例の7-30%に生じ、これらの変化が腫瘍形成に寄与することが示唆されている。MED12およびCDK8の変異解析には、ULMS患者80名の公開ゲノム変異データを使用した。ULMS患者60名のコホートにおいて、MED12、CDK8、 β -カテニンの発現を免疫組織化学的に評価し、さらにMED12変異の状態、生存ステージも評価した。単変量解析をログランク検定で行い、独立した予後因子を特定するためにCox回帰を使用した。多変量Cox回帰分析の結果、進行期 ($p < 0.0001$) および高CDK8発現 ($p = 0.0014$) が予後不良の独立した予測因子であることがわかった。MED12変異の有無は、CDK8発現量 ($p = 0.6873$) およびDSS ($p = 0.8075$) と有意な関連はなかった。結論として、我々のデータは、CDK8発現が予後不良のULMS患者のサブセットを特定する可能性を示唆した。

Yasutake N and Oda Y et al. Cyclin-dependent kinase 8 is an independent prognosticator in uterine leiomyosarcoma. *Pathol Res Pract.* 2022 Jul;235:153920.

D. 考察

1) 悪性骨腫瘍診療ガイドラインおよび悪性軟

部腫瘍取り扱い規約ともに関連する診療科医師が連携をとりながら策定を進めたものであり、公開の後は汎用性が極めて高いことが期待される。ICCRによるGIST 病理診断data setも国際的に広く利用されることが期待できる。

2) 希少がんコンサルテーション体制の整備では国立がん研究センターと日本病理学会のコンサルテーションシステム統合について整備を進め、目処がついた。

3) 各種国内外学会での骨軟部腫瘍2020WHO分類に関する講演ならびに、骨軟部腫瘍に関する国際シンポジウムの企画では、新規疾患概念の啓蒙に有用であった。

4) 希少がんである骨軟部腫瘍の中で未分化多形肉腫、軟骨肉腫、骨巨細胞腫、悪性骨巨細胞腫、粘液型脂肪肉腫、子宮平滑筋肉腫に関する新たな臨床病理学的ならびに分子病理学的特徴を明らかにすることができた。

E. 結論

1) 悪性骨腫瘍診療ガイドラインおよび悪性軟部腫瘍取り扱い規約は刊行、公開され、汎用性が高いことが期待される。

2) 日本病理学会と国立がん研究センターの病理診断コンサルテーションシステムの統合について整備を進めた。

3) 骨軟部腫瘍の中で臨床病理学的、分子病理学的解析が十分になされていない腫瘍の解析を行った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
1. Ishihara S, Yamamoto H, **Oda Y** (著者19名中19番目) . Histological and immunohistochemical features and genetic alterations in the malignant progression of giant cell tumor of bone: a possible association with TP53 mutation and loss of H3K27 trimethylation. *Mod Pathol* 2022; 35:640-648.
2. Kiyozawa D, Kohashi K, **Oda Y** (著者15名中15番目) .Approach for reclassification of collecting duct carcinoma and comparative histopathological analysis with SMARCB1/INI1-deficient renal cell carcinoma and fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2022:124:36-44.
3. Magarifuchi N, Yamada Y, Oishi Y, Kato K, Taguchi K, **Oda Y** (著者6名中6番目) . Neuroectodermal rosettes in immature teratomas are not the counterpart of embryonal tumours with multilayered rosettes. *Anticancer Res* 2022:42:4337-4344.
4. Yamada Y, Kinoshita I, **Oda Y** (著者31名中31番目) . Myxoid type and non-myxoid type of intimal sarcoma in large vessels and heart: review of histological and genetic profiles of 20 cases. *Virchows Arch* 2022:480:919-925.
5. Yamada Y, Kohashi K, **Oda Y** (著者32名中32番目) . Histological background of dedifferentiated solitary fibrous tumour. *J Clin Pathol* 2022 :75:397-403.
6. Yamamoto T, Kohashi K, **Oda Y** (著者10名中10番目) . Relationship between cellular morphology and abnormality of SWI/SNF complex subunits in pancreatic undifferentiated carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022:148:2945-2957.
7. Ito T, Hashimoto H, **Oda Y** (著者7名中6番目) , et al. NECTIN4 expression in sebaceous and sweat gland carcinoma. *Eur J Dermatol* 2022:32:181-186.
8. Kimura A, Toda Y, **Oda Y** (著者18名中17番目) , et al. Nuclear β -catenin translocation plays a key role in osteoblast differentiation of giant cell tumor of bone. *Sci Rep* 2022:12:13438
9. Li L, Irie T, **Oda Y** (著者13名中12番目) , et al. M-CSFR expression in the embryonal component of hepatoblastoma and cell-to-cell interaction between macrophages and hepatoblastoma. *Med Mol Morphol* 2022:55:236-247
10. Maki K, Hata J, **Oda Y** (著者9名中7番目) , et al. Serum uric acid levels and nephrosclerosis in a population-based autopsy study: the hisayama study. *Am J Nephrol* 2022:53:69-77
11. Negishi T, Matsunobu A, **Oda Y** (著者17名中16番目) , et al. An analysis of 20 cases of radiation-associated sarcoma, including 4 cases treated by carbon ion radiotherapy. *Oncology* 2022:100:148-154.
12. Shimada E, Matsumoto Y, **Oda Y** (著者16名中15番目) , et al. Methylation-mediated silencing of protein kinase C zeta induces apoptosis avoidance through ATM/CHK2 inactivation in dedifferentiated chondrosarcoma. *Br J Cancer* 2022:126:1289-1300.
13. Shirakura T, Yamada Y, **Oda Y** (著者16名中13番目) . Analysis of clinicopathological features and NAB2-STAT6 fusion variants of meningeal solitary fibrous tumor with ectopic salivary gland components in the cerebellopontine angle. *Virchows Arch* 2022:481::913-923.

14. Tanaka Y, Murata M, **Oda Y** (著者5名中4番目) et al. Nectin cell adhesion molecule 4 regulates angiogenesis through Src signaling and serves as a novel therapeutic target in angiosarcoma. *Sci Rep.* 2022;12:4031.
15. Tanigawa M, Koga Y, **Oda Y** (著者22名中21番目) et al. Pancreatic hamartoma: detection of harbouring NAB2-STAT6 fusion gene. *Histopathology* 2022;81:319-328.
16. Yasutake N, Iwasaki T, **Oda Y** (著者10名中10番目) . Cyclin-dependent kinase 8 is an independent prognosticator in uterine leiomyosarcoma. *Pathol Res Pract* 2022; 235:153920.
17. Takamatsu D, Kohashi K, Kiyozawa D, Kinoshita F, Ieiri K, Baba M, Eto M, **Oda Y** (著者8名中8番目) . TFE3-immunopositive papillary renal cell carcinoma: A clinicopathological, immunohistochemical, and genetic study. *Pathol Res Pract* 2023;242:154313.
18. Toda Y, Yamamoto H, **Oda Y** (著者19名中19番目) . Expression of SATB2, RUNX2, and SOX9 and possible osteoblastic and chondroblastic differentiation in chondroblastoma. *Pathol Res Pract* 2023;241:154239.
19. Bekki H, Matsumoto Y, **Oda Y**, (著者9名中7番目) , et al. The expression of insulin-like growth factor II messenger RNA-binding protein 3 upregulated in intradural extramedullary schwannomas. *Spine Surg Relat Res* 2023;7:36-41.
20. Endo M, Kataoka T, **Oda Y** (著者26名中24番目) et al. Protocol for the 2ND-STEP study, Japan Clinical Oncology Group study JCOG1802: a randomized phase II trial of second-line treatment for advanced soft tissue sarcoma comparing trabectedin, eribulin and pazopanib. *BMC Cancer* 2023;23:219.
21. Matsumoto K, Fujimori N, **Oda Y** (著者17名中15番目) , et al. Ampullary neuroendocrine neoplasm: clinicopathological characteristics and novel endoscopic entity. *Dig Dis* 2023;41:316-324.
22. Tanaka Y, Ito T, **Oda Y** (著者9名中8番目) , et al. Human epidermal growth factor receptor 3 serves as a novel therapeutic target for acral melanoma. *Cell Death Discov* 2023;9:54.
23. Hatae R, Mizoguchi M, **Oda Y** (著者10名中9番目) et al. Giant cranial angioliopoma with arteriovenous fistula: a case report. *Surg Neurol Int* 2022;13:314.:
24. Oketani H, Onaka S, **Oda Y** (著者5名中4番目) et al. Solitary fibrous tumor of the pineal region in the elderly: a case report. *Int J Surg Case Rep* 2022;91:106802.
25. Ono Y, Toyokawa G, **Oda Y** (著者6名中5番目) et al. IgG4-related lung disease exhibiting the invasion into the diaphragm: a case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2022;28:223-226.
26. Tada Y, Yasunaga M, **Oda Y** (著者9名中8番目) et al. A case of malignant phyllodes tumor of the breast metastasizing to the ovary. *Int J Surg Pathol* 2022;30::427-431.:
27. Tanabe M, Yoshikawa H, **Oda Y** (著者5名中4番目) et al. A case of primary orbital solitary fibrous tumor with lung metastases 41 years after initial treatment. *Orbit* 2022;41:810-814.
28. Sugimoto R, Uesugi N, **Oda Y** (著者11名中10番目) et al. Gastroblastoma mimics the embryonic mesenchyme of the foregut: a case report. *Diagn Pathol* 2023;18:24

29. Hornick JL, Webster F, Oda Y (著者12名中6番目), et al. Dataset for reporting of gastrointestinal stromal tumours: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Histopathology* 2023; 82:376-384.

30. 小田義直. 2020年骨・軟部腫瘍WHO分類における新疾患概念. *日本整形外科学会雑誌* 2022;96:878-886.

2. 学会発表

1. Oda Y. Symposium: Soft tissue: NTRK rearranged spindle cell neoplasm and its related tumours. Immunohistochemistry or molecular tests for diagnosis and therapeutic implication in surgical pathology. XXXIVth Congress of the International Academy of Pathology. 2022.10.15, Sydney, Australia

2. 小田義直. 骨軟部腫瘍の病理診断：コンサルテーションと中央診断, 欧州における骨軟部腫瘍の中央病理診断体制と本邦の現状との比較. 第111回日本病理学会総会. 神戸, 2022. 4. 16.

3. 小田義直. 特別企画：第3期がん対策推進基本計画の成果と展望, 希少がん対策における中央病理診断ネットワーク構築ための課題と展望：肉腫を中心に. 第81回日本癌学会学術総会. 横浜, 2022. 10. 1.

4. 小田義直. 片山記念講演：骨腫瘍病理診断における新疾患概念と分子遺伝学的知見, 第33回骨軟部放射線研究会. 北九州国際会議場. 2023. 1. 27

5. 高松大, 孝橋賢一, 小田義直 (著者6名中6番目). TFE3高発現乳頭型腎細胞癌の臨床病理学的意義の検討. 第111回日本病理学会総会. 神戸. 2022. 4. 16.

6. 入江友章, 吉井大貴, 小田義直 (著者7名中6番目) 他. IL-34 を介した肝芽腫の腫瘍増殖, 第111

回日本病理学会総会. 神戸. 2022. 4. 14.

7. 岩崎健, 松本崇雅, 小田義直 (著者5名中5人目). エピトランスクリプトミクス異常からみた軟部平滑筋肉腫の病態解明. 第81回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜, 2022. 9. 29.

8. 川口健悟, 孝橋賢一, 小田義直 (著者9名中9番目). 粘液型脂肪肉腫における予後予測ツールとしての新規核異形度分類の提案とその分子遺伝学的背景の検討. 第81回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜, 2022. 9. 29.

9. 石原新, 山元英崇, 小田義直 (著者11名中11番目). 悪性骨巨細胞腫の組織と遺伝子変異の検討—TP53遺伝子変異とH3K27me3の消失に関して—. 第55回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 2022. 7. 16-8. 31.

10. 戸田雄, 孝橋賢一, 小田義直 (著者15名中15番目). 骨巨細胞腫における免疫微小環境の検討—デノスマブ前後で主にPD-L1とSIRP α の発現に着目して—. 第55回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. タワーホール船堀, 2022. 7. 14-15.

11. 遠藤誠, 小田義直 (著者20名中2番目), 川井章 (著者20名中14番目), 他. 高悪性度非円形細胞軟部肉腫における術前化学療法 of 組織学的効果判定法の標準化と予後的意義—JCOG0304附随研究—. 第55回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. タワーホール船堀, 2022. 7. 14-15.

12. 遠藤誠, 岩田慎太郎 (著者20名中3番目), 西田佳弘 (著者20名中7番目), 小田義直 (著者20名中17番目), 川井章 (著者20名中20番目). 粘液型脂肪肉腫・滑膜肉腫・通常型軟骨肉腫におけるNY-ESO-1の発現と臨床成績に関する研究—JMOG036多施設共同研究—. 第55回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. タワーホール船堀 2022. 7. 16-8. 31.

13. 金堀将也, 松本嘉寛, 小田義直 (著者11名中10

- 番目), 他. 悪性軟部腫瘍の転移過程における腫瘍浸潤リンパ球プロファイルの変化. 第55回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. タワーホール船堀 2022. 7. 14-15.
14. 國分康彦、藤原稔史、小田義直 (著者10名中9番目), 他. 足部・足関節の骨・軟部腫瘍・腫瘍類似疾患の術後成績. 第55回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. タワーホール船堀 2022. 7. 14-15.
15. 鍋島央、久野修、小田義直 (著者11名中10番目), 他. 軟部肉腫に対する術後放射線治療の治療成績. 第55回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. タワーホール船堀 2022. 7. 14-15.
16. 玉城昭彦、川久保尚徳、小田義直 (著者7名中7番目), 他. 当院で経験した先天性間葉芽腎腫の組織学および遺伝子学的解析. 第64回日本小児血液・がん学会学術集会. 虎ノ門ヒルズフォーラム, 2022. 11. 25-27.
17. 藤本翔大、山本将義、小田義直 (著者11名中11番目). 骨軟部腫瘍の細胞診に関する後方視的検討と有用性について. 第61回日本臨床細胞学会秋期大会. 仙台サンプラザホテル・ホール, 2022. 11. 6.
18. 梶原大雅、山口知彦、小田義直 (著者11名中11番目). 尿細胞診における高異型度尿路上皮癌の重要所見の検討. 第37回日本臨床細胞学会九州連合会学会. 佐賀市アバンセ, 2022. 7. 23-24.
19. 並河真美、大久保文彦、小田義直 (著者11名中11番目). 胆管癌に対する胆汁、胆管擦過細胞診の診断精度に関する後方視的検討. 第37回日本臨床細胞学会九州連合会学会. 佐賀市アバンセ, 2022. 7. 23-24.
20. Takamatsu D, Kohashi K, Oda Y (著者6名中5番目), et al. TFE3 immunopositive papillary renal cell carcinoma: A clinicopathological, immunohistochemical, and genetic study. 第74回西日本泌尿器科学会総会. 北九州国際会議場 2022. 11. 5.
21. 谷口緑、山元英崇、小田義直 (著者16名中16番目). 肺癌遺伝子検査AmoyDx成功に向けた病理検体至適条件の検討. 第18回日本病理学会カンファレンス. 東北大学医学部星陵オーデトリウム, 2022. 7. 29.
- H. 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

ポートすること、② エビデンスの少ない希少癌のガイドライン作成の方法論を確立すること、③ ガイドライン作成を通じて希少癌の臨床的課題を明確化し課題解決の体制を構築することである。

B. 研究方法

Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017に可能な限り準拠することを基本とするが、陰茎癌においてはランダム化比較試験やそれらに基づくメタアナリシスは皆無であるため、エビデンスレベルの高い研究が極めて少ない項目に関しては網羅的文献検索を行った上で、現時点で得られる知見を記述するにとどめ、エビデンス総体や推奨の強さの評価は行わない。後方視的研究であっても比較的多くの研究が存在する項目についてはCQを設定するが、システマティックレビューによりエビデンス総体をまとめることは事実上困難であるため、作成委員会のコンセンサスパネルにより推奨の評価およびエビデンスの強さを議論して決定する。

(倫理面への配慮)

ガイドライン作成は既に出版されている文献のレビューに基づくものであり、倫理面への特段の配慮は必要ない研究であると考えられる。

C. 結果

1) 診療ガイドライン作成委員会

診療ガイドライン作成委員はアカデミックな利益相反にも配慮して泌尿器科、腫瘍内科、放射線治療科、放射線診断科、病理診断科の各専門医より構成されている。

委員長：神波大己（熊本大学泌尿器科）

保険委員長：高橋悟（日本大学泌尿器科）

委員：舛森直哉（札幌医科大学泌尿器科）

西山博之（筑波大学腎泌尿器外科）

矢尾正祐（横浜市立大学泌尿器科）

古家琢也（岐阜大学泌尿器科）

三宅秀明（浜松医科大学泌尿器科）

雑賀隆史（愛媛大学泌尿器科）

斎藤誠一（琉球大学腎泌尿器外科）

秋元哲夫（国がん東病院放射線治療科）

玉田勉（川崎医科大学放射線診断学）

安藤雄一（名古屋大学がん薬物療法学）

都築豊徳（愛知医科大学病理診断科）

文献検索：樋之津史郎（札幌医科大学医療統計学）

事務局：山口隆大（熊本大学泌尿器科）

杉山豊（熊本大学泌尿器科）

2) 診療ガイドライン作成

2019年度末までに本ガイドラインで取り上げた以下の各領域（①疫学、②病理、③診断、④治療、⑤経過観察、⑥QOLとし、さらに③は1）局所（1. 生検、2. 画像診断）、2）所属リンパ節、3）遠隔転移、4）病期分類、5）腫瘍マーカー、④は1）局所（1. 手術、2. 放射線）、2）所属リンパ節（1. 手術、2. 放射線）、3）全身化学療法、4）再発治療の小領域）について、それぞれの領域を分担する委員を選出し、総論を記載する26領域のキーワード、キー論文および8つのCQ最終案が固定され、文献の抽出ののち各委員による総論およびCQの推奨文執筆が開始された。2020年7月末にすべての初回原稿が完成し、委員による相互査読にもとづいた修正原稿が同年10月末までに作成された。予め日本泌尿器科学会ガイドライン委員会により選定された出版社（医学図書出版株式会社）にて出版用にレイアウトされた初稿が作成され、2021年1月末に委員による初回校正が終了した。同年2月8日に委員会によるコンセンサスパネルを開催し、CQ文面の最終確認を行うとともに、「推奨の評価」「エビデンスの強さ」について合議の

のち投票による決定を行なった。また診療アルゴリズムの確認、修正も併せて行なった。2021年3月末に最終校正が終了した。本ガイドライン評価委員会（委員長：山本新吾 兵庫医科大学泌尿器科教授、委員：松山豪泰 山口大学泌尿器科教授、酒井英樹 長崎大学泌尿器科教授、北村寛 富山大学泌尿器科教授）による評価ののち、日本泌尿器科学会ガイドライン委員会、日本泌尿器科学会理事会の承認、パブリックコメントの募集とそれにもとづく最終修正を経て、2021年7月30日に出版された。国内外に広く発信するため、英文サマリー版を作成し、「International Journal of Urology」誌2022年29巻8号780-792頁に掲載された。

また、本研究とは別ではあるが分担研究者が所属する九州泌尿器科連合地方会における共同研究として「九州・沖縄地区における陰茎癌の診療実態調査研究」が企画され、その成果を「ガイドライン発刊前の陰茎癌診療実態および治療成績」として現在、英文誌に投稿中である。

D. 考察

陰茎癌は希少癌であり、大規模なRCTは皆無である。本ガイドラインでは、①疫学、②病理、③診断、④治療、⑤経過観察、⑥QOLの各領域に複数のCQを設定してシステマティックレビューを行うことは現実的ではなく、現在までに得られている知見による現時点でのstate-of-the-artを総論として記述することを中心とした。また、比較的高いレベルのエビデンスが存在する領域のみCQを設定し、推奨の評価、エビデンスの強さを決定するという方針をとった。このスタイルはEAUガイドラインに準じたものである。

本ガイドラインが発刊され1年半以上が経過する中で日本泌尿器科学会総会、日本泌尿器科学会教育ウェビナーを通してガイドラインの解説を行なう

とともに、英文サマリー版が学会英文誌に掲載され、分担研究者が所属する九州泌尿器科連合地方会における共同研究として「九州・沖縄地区における陰茎癌の診療実態調査研究」の成果も英文誌に投稿中である。このような国内外への発信活動を通して陰茎癌診療の標準化とその普及に努めたい。また、ガイドライン発刊後の診療実態を調査し、発刊前の診療実態と比較すること、また本診療ガイドラインの長所短所について批判的検証を行うことにより、将来の改訂に活かす必要があると考えられた。

E. 結論

陰茎癌ガイドライン作成により医療の質向上に資するとともに、エビデンスの不足している分野が明らかとなり今後の臨床研究テーマが抽出しやすくなるものと考えられた。また、本ガイドラインの長所短所を議論することにより希少疾患ガイドライン作成の方法論確立の方向性がより明確になると期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaguchi T, **Nishiyama H** (著者27名中15番目), **Ando Y** (著者27名中23番目), **Kamba T** (著者27名中27番目). Summary of the clinical practice guidelines for penile cancer 2021 by the Japanese Urological Association. Int J Urol 2022;29:780-792.
2. Tasaki M., Misumi Y., **Kamba T.** (著者5名中4番目), et al. Detection of semenogelin 1 amyloidosis through immunohistochemical staining with novel antiserum developed

based on mass spectrometric peptide

mapping analysis. *Amyloid* 2022;29:278-280.

3. Tsukamoto H., Komohara Y., **Kamba T.** (著者 13 名中 11 番目), et al. Aging-associated and CD4-cell-dependent ectopic CXCL13 activation predisposes to anti-PD-1 therapy-induced adverse events. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022;119:e2205378119.
4. Funasaki S., Mehanna S., Ma W., Nishizawa H., Kamikubo Y., Sugiyama H., Ikeda S., Motoshima T., Hasumi H., Linehan WM., Schmidt LS., Ricketts C., Suda T., Oike Y., **Kamba T.** (著者 16 名中 15 番目) et al. Targeting chemoresistance in Xp11.2 translocation renal cell carcinoma using a novel polyamide-chlorambucil conjugate. *Cancer Sci* 2022;113:2352-2367.
5. Mukai S., Sakamoto N., **Kamba T.** (著者 19 名中 15 番目), et al. Serum IgG4 concentration is a potential predictive biomarker in glucocorticoid treatment for idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Clin Med* 2022;11:3538.
6. 陰茎癌診療ガイドライン作成委員会 (山口隆大、杉山豊、**神波大己**、他) : 陰茎癌診療ガイドライン 2021 年版. 医学図書出版 1-116, 2021.
7. 山口隆大、**神波大己** : 陰茎部分切除術. *Medical View* 社 Urologic Surgery Next 8 陰茎・陰囊・アンドロロジーの手術, 2-8, 2021.
8. **神波大己** : HPV 関連腫瘍としての陰茎癌. *Monthly Book ENTONI* 281(3), 49-58, 2023
9. **神波大己** : 日本初の陰茎癌診療ガイドライン 2021 年版について. *癌と化学療法* 50(1), 55-58, 2023

2. 学会発表

1. **神波大己**, 齊藤誠一. シンポジウム4『希少がん : Next 10 Years.』第74回西日本泌尿器科学会総会. 小倉. 2022年11月4日.
2. **神波大己**. 陰茎癌の診断と治療 : 陰茎癌診療ガイドラインの解説. JUA教育委員会主催 Webinar. 2022年2月~3月.
3. **Kamba T.** The 1st Japanese Clinical Guidelines on Penile Cancer. JUA-AUA Joint Symposium. The 109th JUA Annual Meeting. December 8th, 2021.
4. **神波大己**. 『陰茎癌に遭遇して困らないための陰茎癌診療ガイドライン』. シンポジウム5. 明日出会うかもしれない泌尿器科希少癌 : そのとき困らないために. 第109回日本泌尿器科学会総会. 横浜. 2021年12月7日.

H. 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