

「骨・軟部腫瘍研究基金」助成研究プロジェクト

千葉県がんセンター 整形外科 医長 木下英幸

はじめに

千葉県がんセンター整形外科では、希少がんである骨軟部悪性腫瘍に関連する様々な研究を進めております。2011年度よりNPO法人医療・福祉ネットワーク千葉の骨・軟部腫瘍研究基金からこれらの研究にご支援をいただき、これまで前任者の岩田慎太郎医師が取り組まれてこられました。2018年度より小生、木下英幸が千葉県がんセンター整形外科に異動となり、2019年度から前任医師よりこのプロジェクトを引き継ぎ、研究を開始させていただきました。

大変恐縮ながら、簡単に小生の自己紹介をさせていただきます。2008年に薬学系研究科生命薬学専攻修士課程を修了し、同年千葉大学医学部医学科に編入しました。薬学の大学院修士課程では「がん」を含めた様々な病態のシグナル伝達（下記記載させていただくASK1分子を中心に）について分子生物学的手法を用いた研究に従事しました。千葉大学整形外科入局後もその知識と実験手法を用いた基礎研究を行いました。骨肉腫を含めた骨軟部腫瘍の基礎研究・臨床研究を行いたいと切望し、千葉大学整形外科学教室の大鳥教授の御計らいもあり、2018年度に当科に異動となり、手術を含めた臨床およびゼロからの基礎・臨床研究を開始させていただきました。今後時間のある限り、研究を続けるとともに、整形外科若手医師の育成および若手整形外科医にも骨軟部腫瘍領域への興味を持っていただき、当プロジェクトが拡大していきますように精進させていただきますので、今後ともよろしくお願い申し上げます。

研究内容

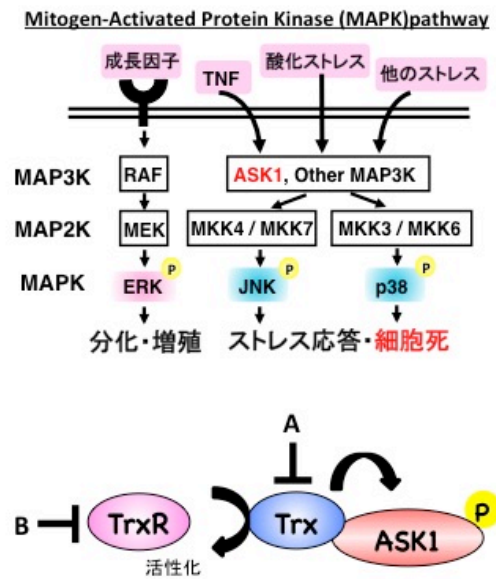
1. 小児骨肉腫における分子機序解明および新規治療薬の探索

AYA世代のがんである骨肉腫の治療は手術および術前・術後化学療法となりますが、現在の薬剤は従来の殺細胞剤であり、骨肉腫に有効な分子標的薬は存在しないという問題点があり、骨肉腫の腫瘍進展と肺転移を抑制する副作用の少ない新規分子標的薬の早期開発が望まれます。私は、他のがん種において重要だと考えられている分子、およびそれらを含めた制御・経路に注目して研究を

進めております。

生体内ではプログラム細胞死というあらかじめ決められた細胞死が存在し、アポトーシスと呼ばれております。このアポトーシスはがん細胞においても絶妙なバランスで機能しており、抗がん剤の投与にてがん細胞がアポトーシスを誘導し、細胞死が引き起こされると考えられております(もちろん細胞死は他にもネクローシスやネクロプトーシス、パイロトーシスなど様々研究されており一概には説明できません)。このアポトーシスを制御する経路に MAPK

図1. MAPK pathwayとTrx-ASK1



(mitogen-activated protein kinase) 経路というものがあ、り、その中で重要な分子である ASK1 (Apoptosis signal-regulating kinase 1)および ASK1 と相互作用する Trx (Thioredoxin)というタンパク質に注目しました(図 1)。Trx-ASK1 の相互関係は細胞内酸化還元にて極めて重要な機能を果たしており、レドックス(還元 reduction と酸化 oxidation を合わせた造語)制御と呼ばれており、前立腺がんや多発性骨髄腫など固形がんから血液系がんに至るまで様々な報告が散見されます。骨肉腫における Trx-ASK1 の機能について研究を開始しました。

これらの阻害剤である A と B という化合物に着目し、高肺転移骨肉腫細胞株である LM8 という細胞にこれらを投与したところ、図 2 のように時間経過とともに、さらに用量を多くすればするほど骨肉腫細胞が死んでいることがわかります。また転移するには遊走

という、細胞が別の場所に移動する現象の評価も必要であり、これについても検討したところ、図 3 のように A および B を投与することで遊走性が減少していることがわかりました。これらのことを考えると A と B という

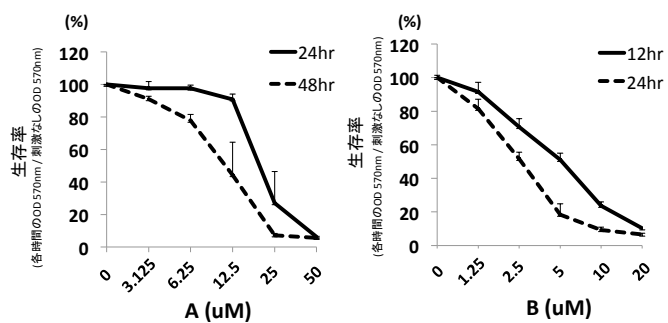
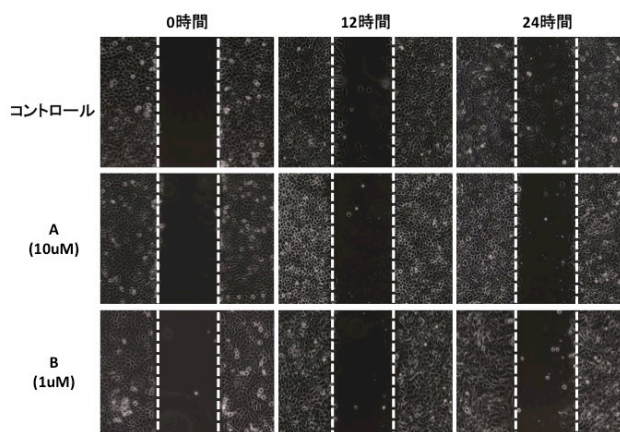


図2. AとBは骨肉腫細胞の細胞死を誘導する

薬剤が骨肉腫の局所進展および転移に効果がある可能性が高く、現在、分子機序の詳細について検討を進めているとともに、マウス骨肉腫モデルにおいてもこれらの効果を検証している段階です。結果が出次第、このプロジェクトでも報告させていただくとともに、早期に英語原著論文にも投稿する予定です。

図3. AとBは骨肉腫細胞の遊走を阻害する



2. 抗がん剤投与中の骨軟部肉腫患者の QOL (Quality of Life) の評価

骨軟部肉腫の患者さんは周術期抗がん剤が必要であることが多く、これまで我々整形外科医は患者さんの臨床状態および画像評価にて抗がん剤の効果を評価してまいりました。QOL、いわゆる生活の質の重要性についても議論されてきましたが、骨軟部腫瘍領域ではまだ検討が進んでいないのが現状であります。実際に外来のご高齢な患者さんは「画像ではがんが小さくなったかもわからんけど、抗がん剤による吐き気や食事がとれないこと、動けないことが辛くてね。あと、眠りも浅いです」とおっしゃられることが多々あり、QOL の評価の必要性も痛感しております。現在、右図にお示ししますようなウェアラブル端末を助成金にて購入し、これによる抗がん剤投与後の睡眠の質評価および活動量の評価を開始しております。同時に患者立脚型アウトカム(質問票など)を用いて QOL 評価を行う予定です。それにより今後は抗がん剤の治療効果の評価においても患者の QOL を含めて考えられるようにするのが目標です。



3. 転移性脊椎腫瘍手術による後方視的研究

我々骨軟部腫瘍領域では、いわゆる整形外科的ながん（肉種）のみでなく、固形がん（肺がん、乳がん、前立腺がんなど）および血液系がんの脊椎転移による下肢麻痺の緊急手術が年々増加しております。これは平均寿命が延長していることにも起因するものです。最新の抗がん剤治療薬が増えているものの、各科での脊椎転移への厳格なコントロールは困難であり、下肢不全麻痺や完全麻痺にて紹介となり、麻酔科のご協力のもと可能であれば同日もしくは翌日には緊急手術を行っております。小生は脊椎疾患も専門とさせていただいておりますので、緊急手術も積極的に行っております。当科全体で多い時では2週間で3-4件の脊椎緊急手術を行うこともあります。また、今後も脊椎転移症例が増加することが予想され、それに対し当科でも骨転移ボードにて骨転移症例の把握を試みております。現在骨転移症例のデータも貯まってきており、下記のような検討を行っております。

- ① まずは各科の骨転移症例数と治療介入後の経過や画像の特徴のまとめ
- ② 今後どのような整形外科的介入を行えば骨・脊椎転移症例をミゼラブルなものにしないですむかの検討
- ③ 周術期放射線による治療効果や画像での骨効果の評価
- ④ 整形外科的手術として、骨を削ることによる神経の除圧（後方除圧術）や骨をスクリューにて固定（後方固定術）の必要性の評価

などを検討課題としております。当院も脊椎外科医が増え、全国でも有数の脊椎転移に対する手術を行っている病院として、上記を含めた後方視的研究を行うことは義務だと考えます。今後時間のある限り検討を進めてまいりたいと考えております。

おわりに

まだ赴任してから日が浅いですが、今後も体力の続く限り、基礎および臨床研究を行ってまいりたいと考えております。また、それらの結果を患者さんへ還元することはもちろん、英語論文での世界への発信についても積極的に行いたいと考えておりますので、今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

英語発表論文(2019年)

- 1) ***Kinoshita H***, Orita S, Inage K, Yamauchi K, Abe K, Inoue M, Norimoto M, Umimura T, Eguchi Y, Fujimoto K, Shiga Y, Kanamoto H, Aoki Y, Furuya T, Suzuki M, Akazawa T, Takahashi K, Ohtori S. Skeletal Muscle Cell Oxidative Stress as a Possible Therapeutic Target in a Denervation-Induced Experimental Sarcopenic Model. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019;44(8):E446-E455

千葉大学大学院整形外科学の博士課程において研究した内容の基礎論文です。サルコペニア（加齢性筋肉減少症）は整形外科領域のみでなく、様々な科において疾患予後と関係する病態であり、近年さかんに研究されております。酸化ストレスがサルコペニアの病態に関与し、抗酸化剤がサルコペニアに対し効果がある可能性を示唆したものであり、これらのことは今後の骨軟部腫瘍におけるサルコペニア・フレイルも含めた QOL の評価につながる内容であり、また本研究のシグナル伝達の解析も上記骨肉腫研究に重要な内容となっております。

- 2) ***Kinoshita H***, Orita S, Yonemoto T, Ishii T, Iwata S, Kamoda H, Tsukanishi T, Inage K, Abe K, Inoue M, Norimoto M, Umimura T, Fujimoto K, Shiga Y, Kanamoto H, Furuya T, Takahashi K, Ohtori S. Successful total en bloc spondylectomy of the L3 vertebra with a paravertebral giant cell tumor following preoperative treatment with denosumab. *J Med Case Rep*. 2019; 13(1):116.

第3腰椎の巨大な骨巨細胞腫の20歳女性の症例で、術前デノスマブを投与することで骨巨細胞腫が骨硬化し、千葉大学整形外科脊椎外科と合同で骨硬化した骨巨細胞腫を一塊として摘出し、再発転移もなく、経過が良好である症例報告です。

- 3) ***Kinoshita H***, Ishii T, Kamoda H, Tsukanishi T, Orita S, Inage K, Ohtori S, Yonemoto T. Muscle Invasive Dermatofibroma Clinically Mimicking a Malignant Tumor. *Case Rep Dermatol Med*. 2019;2019: 4503272.

51歳女性の症例で、MRI画像上および手術の所見でも筋膜まで腫瘍が浸潤しており、明らかに悪性腫瘍が疑われた症例。病理としては Dermatofibroma であり良性の結果でしたが、今後日常診療で遭遇する可能性のある、悪性が疑われる Dermatofibroma の鑑別において貴重な症例として報告いたしました。

- 4) ***Kinoshita H***, Yonemoto T, Kamoda H, Tsukanishi T, Orita S, Inage K, Hirose N, Ohtori S, Ishii T. Giant protruding nodular fasciitis of the anterior chest wall clinically mimicking a soft tissue sarcoma. *Case Rep Orthop*. 2019;2019: 4174985.

15歳の男性でひだり胸壁腫瘍の症例。臨床上、胸壁から突出しており、経過中に自然脱落するほどの悪性の挙動であった腫瘍でしたが、初回および広範切除後の病理結果でも良性の結節性筋膜炎の診断でした。結節性筋膜炎は急性に大きくなるのが特徴ですが、この症例のように自然脱落するほどの急性増悪の報告は文献上皆無であったことから報告いたしました。