

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 24 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592223

研究課題名(和文) トラニラストによる腹壁外デスモイド腫瘍の進展制御のメカニズムの解明

研究課題名(英文) To elucidate the mechanism of tranilast treatment on extra-abdominal desmoid tumor

研究代表者

篠田 裕介 (Shinoda, Yusuke)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80456110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：デスモイド腫瘍におけるトラニラストの有効性に関する探索的臨床試験を行い、症例を蓄積した。局所病変におけるトラニラストの有効性に関しては、一定の傾向が見られなかったが、有害事象が生じた例はなかった。トラニラストの作用メカニズムの検討として、マウス胎児皮膚線維芽細胞とデスモイド腫瘍症例由来の新規樹立細胞株を用いた *in vitro* の系でトラニラストの増殖抑制効果のメカニズムを分子生物学的手法を用いて検討した結果、Wnt/ β -catenin シグナル関連分子のnon-canonicalな経路で作用している可能性が見いだされ、臨床的な効果の有無と比較検討し、さらに解析しているところである。

研究成果の概要(英文)：We performed a probabilistic analysis of the clinical effect of tranilast treatment on desmoid tumor. There is not an apparent tendency of the effect of tranilast to the tumor, but no side effect was observed. To analyze the mechanism of tranilast, we used the β -catenin over-expressed mouse embryonal fibroblast and tumor cell derived from desmoid tumor. These experiments revealed that tranilast had an effect on not canonical pathway of Wnt/ β -catenin signal but non-canonical pathway. We are now going on to analyze the correlation of the clinical effect of tranilast with this Wnt/ β -catenin non-canonical pathway.

研究分野：骨・軟部腫瘍学

キーワード：骨・軟部腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

デスモイド腫瘍は良性腫瘍であるが非常に強い局所浸潤傾向を示すため、悪性腫瘍に準じた手術療法が標準的治療法とされてきた。しかし、手術療法の治療成績は良好とはいえ、高い局所再発率と大きな組織欠損が問題となっている。我々はデスモイド腫瘍の病態や組織像がケロイド・肥厚性瘢痕と類似していることに着目し、ケロイド治療で確立されているトラニラストを用いてデスモイド腫瘍に対するトラニラストの有効性に関する探索的臨床研究を行っている。治療成績はこれまでの保存療法と比較して遜色なく、有害事象の発生はない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、トラニラストのデスモイド腫瘍に対する治療効果を解析し、その分子メカニズムを明らかにすることによって、デスモイド腫瘍に対する新規保存的治療法を確立することである。

3. 研究の方法

デスモイド腫瘍に対するトラニラストの有効性に関する探索的臨床試験

東京大学医学部附属病院の臨床試験部に申請して倫理委員会承認を受けた。以下の探索的臨床試験プロトコルに則り、自主臨床試験として実施している。

既にケロイド・肥厚性瘢痕において既に承認されている投与量と同量とし、1日量としてトラニラスト3カプセル(300mg)を毎食後に1カプセルずつ内服する。投与期間は内服開始後最長2年間とする。投与終了後、最低1年間は経過観察を行う。投与開始後、定期的に画像検査を行い腫瘍の評価を行うとともに、疼痛、腫脹などの症状の変化を評価する。また、血液検査、問診などによって薬剤による有害事象の有無を確認する。腫瘍の明らかな増大がある場合や有害事象が発生した場合は投与を中止し、他の治療法を検討する。目標症例数としては2年間で30例を設定した。

トラニラスト作用メカニズムの検討

デスモイド腫瘍症例の組織から腫瘍細胞を培養、また、変異型 β -catenin 導入マウス皮膚線維芽細胞を用いて、デスモイド腫瘍原生の検討およびトラニラストの作用について検討する。以下の項目について行う。□ MTT assay あるいは増殖曲線を用いた細胞増殖に関する検討 □ Scratch assay ならびに Boyden chamber による細胞遊走能に関する検討 □ Matrigel coating chamber による組織侵入能に関する検討 □ real time PCR 法を用いた各種分化マーカー遺伝子の発現確認による分化に関する検討 □ 各種サイトカインなどのシグナル分子についての検討

さらに、ヌードマウスに腫瘍細胞株を移植し、in vivo におけるトラニラストの作用を検討する。

4. 研究成果

デスモイド腫瘍におけるトラニラストの有効性に関する探索的臨床試験を行い、症例を蓄積し、その治療有効性について検討し、トラニラストにより腫瘍の縮小がみられたものと効果が診られず増大したものの遺伝子解析、特にカテニンの変異について解析をすすめた。少数ではあるが、デスモイドの効果とカテニンの変異に関しては一定の傾向は見られなかった。しかし、有害事象が生じた例はなかった。トラニラストの作用メカニズムの検討として、マウス胎児皮膚線維芽細胞とデスモイド腫瘍症例由来の新規樹立細胞株を用いた in vitro の系でトラニラストの増殖抑制効果のメカニズムを分子生物学的手法を用いて検討した結果、Wnt/ β -catenin シグナル関連分子の non-canonical な経路で作用している可能性が見いだされ、臨床的な効果の有無と比較検討し、さらに解析しているところである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

K Ogura, H Yasunaga, H Horiguchi, K Fushimi, H Kawano. What is the effect of advanced age and comorbidity on postoperative morbidity and mortality after musculoskeletal tumor surgery? *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Dec;472(12):3971-8

Y Tsuda, H Yasunaga, H Horiguchi, K Fushimi, H Kawano, S Tanaka. Effects of fondaparinux on pulmonary embolism following hemiarthroplasty for femoral neck fracture: a retrospective observational study using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *J Orthop Sci*. 2014 Nov;19(6):991-6.

K Ogura, H Yasunaga, H Horiguchi, K Fushimi, S Tanaka, H Kawano. Nomogram predicting severe adverse events after musculoskeletal tumor surgery: analysis of a national administrative database. *Ann Surg Oncol*. 2014 Oct;21(11):3564-71.

K Saita, T Murakawa, H Kawano, A Sano, K Nagayama, J Nakajima. Chest wall deformity found in patients with primary spontaneous pneumothorax. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2013 Oct;21(5):582-7.

K Ogura, H Yasunaga, H Horiguchi, K Ohe, H Kawano. Incidence and risk factors for pulmonary embolism after primary musculoskeletal tumor surgery. Clin Orthop Relat Res. 2013 Oct;471(10):3310-6

Y Tsuda, T Goto, M Ikegami, N Yamada, K Yamakawa, T Hozumi, H Kawano, Y Takaki, Y Kitahara. Incidence of, and risk factors for, postoperative venous thromboembolism in patients with benign or malignant musculoskeletal tumors. J Orthop Sci. 2013 Jul;18(4):613-7

K Ogura, T Fujiwara, Y Beppu, H Chuman, A Yoshida, H Kawano, A Kawai. Extraskelletal myxoid chondrosarcoma: a review of 23 patients treated at a single referral center with long-term follow-up. Arch Orthop Trauma Surg. 2012 Oct;132(10):1379-86.

K Ogura, Y Beppu, H Chuman, A Yoshida, N Yamamoto, M Sumi, H Kawano, A Kawai. Alveolar soft part sarcoma: a single-center 26-patient case series and review of the literature. Sarcoma, 2012; 2012:907179

K Ogura, T Goto, J Imanishi, Y Shinoda, T Okuma, Y Tsuda, H Kobayashi, T Akiyama, M Hirata, A Yamamoto, H Kawano. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with modified mesna, adriamycin, ifosfamide, and dacarbazine(MAID) regimen for adult high-grade non-small round cell soft tissue sarcomas. Int J Clin Oncol. 2013 Feb;18(1):170-6

河野 博隆, 池上 政周, 五嶋 孝博, 篠田 裕介, 津田 祐輔
切除線評価法の問題点 骨・軟部肉腫切除線評価法の今後の課題
2014年 日本整形外科学会雑誌 88(9) p 582-587

〔学会発表〕(計 7 件)
河野 博隆, 池上 政周, 五嶋 孝博, 篠田 裕介, 津田 祐輔
切除線評価法の問題点 骨・軟部肉腫切除線評価法の今後の課題
2014年 日本整形外科骨軟部腫瘍学会 大阪国際会議場

河野 博隆, 篠田 裕介, 津田 祐輔, 澤田 良子, 大隈 知威, 小林 寛, 五嶋 孝博, 池上 政周, 大木 孝裕, 田中 栄
現在のデスマイド治療戦略における手術療

法の意義

2014年 日本整形外科学会 神戸国際会議場

河野 博隆, 原 尚子, 飯田 拓也, 三原 誠, 成島 三長, 篠田 裕介, 津田 祐輔, 澤田 良子, 大隈 知威, 小林 寛, 五嶋 孝博, 池上 政周, 大木 孝裕, 田中 栄, 光嶋 勲
悪性腫瘍広範切除後の下肢リンパ浮腫・リンパ漏に対するリンパ管細静脈吻合術
2014年 日本整形外科学会 神戸国際会議場

小倉 浩一, 康永 秀生, 津田 祐輔, 篠田 裕介, 河野 博隆, 田中 栄
骨・軟部悪性腫瘍手術における重篤な有害事象発生を予測するノモグラムの開発
2014年 日本整形外科学会 神戸国際会議場

小倉 浩一, 康永 秀生, 堀口 裕正, 篠田 裕介, 河野 博隆, 田中 栄
悪性骨・軟部腫瘍において hospital volume は手術成績に影響するか DPC データベースを用いた検討
2013年 日本整形外科骨軟部腫瘍学会 東京ドームホテル

小倉 浩一, 康永 秀生, 津田 祐輔, 篠田 裕介, 河野 博隆, 田中 栄
原発性骨・軟部悪性腫瘍における年齢および術前併存症が手術成績に及ぼす影響 DPC データベースを用いた検討
2013年 日本整形外科骨軟部腫瘍学会 東京ドームホテル

上原 浩介, 森崎 裕, 澤田 良子, 篠田 裕介, 河野 博隆
上肢軟部腫瘍における触診と Elastography による硬さの評価の比較
2012年 日本手外科学会 神戸国際会議場

〔図書〕(計 4 件)
篠田 裕介: 骨軟部腫瘍.
Monthly Book Medical Rehabilitation 175: 23-29, 2014

篠田 裕介, 河野 博隆: 手術室における基本事項.

整形外科レジデントマニュアル(田中 栄, 中村 耕三, 編集) 医学書院, 51-64, 2014

篠田 裕介, 河野 博隆: 高齢者骨転移患者の運動器管理.

ベッドサイドの高齢者運動器の診かた(中村

耕三、編集)、南山堂、291-297、2014

河野博隆、篠田裕介：良性腫瘍に対する最新の治療戦略 デスモイド。
臨床整形外科 49(3) P215-219、2014

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者 篠田裕介
東京大学医学部附属病院リハビリテーション科

研究者番号：80456110

(2)研究分担者 河野博隆
東京大学医学部附属病院整形外科

研究者番号：20345218

(3)連携研究者

()

研究者番号：