様式 C-19

# 科学研究費補助金研究成果報告書

平成２１年　５月２８日現在

研究種目：基盤研究（Ｂ）
研究期間：2006～2008
課題番号：18390412
研究課題名（和文）がんの骨転移に対する包括的分子生物学治療

研究課題名（英文）　Biology-based management in metastatic bone tumors

研究代表者　内田　淳正（UCHIDA ATSUMASA）
三重大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：40176681

研究成果の概要：
四肢や骨盤部および肩甲帯に発生する転移性骨腫瘍に対して低侵襲で有効性の高い治療法の開発は進行期の癌患者のＱＯＬを高めるのに重要である。そのため、磁性体温熱療法およびアクリジン光線力学療法の有効性を検討した。その結果、腫瘍局所制御の効果は長期間維持されていた。患者の活動性はＡＤＬ評価で著しい向上がみられた。治療後の副作用を全く認めない点に置いて放射線治療群より有用と考えられた。

交付額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合　計 |
|---|---|---|---|
| 2006 年度 | 9,200,000 | 0 | 9,200,000 |
| 2007 年度 | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |
| 2008 年度 | 2,800,000 | 840,000 | 3,640,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総　計 | 15,500,000 | 1,890,000 | 17,390,000 |

研究分野：腫瘍外科
科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学
キーワード：転移性骨腫瘍、温熱療法、光線力学療法、磁性体、アクリジンオレンジ

１．研究開始当初の背景

転移性骨腫瘍の標準的治療がなく、進行期がん患者のＱＯＬが著しく制限され、大きな社会資源の損失となっていた。

２．研究の目的

転移性骨腫瘍患者の患肢機能を向上させるため、有効な補助療法を用いた最小侵襲患肢温存術を確立し、患者がより高度の運動機能を回復し、残された時間を社会に復帰しなが

ら過ごすことができることを目指すのが本研究の目的である。

３．研究の方法

磁性体温熱療法を転移性骨腫瘍患者２１人２３病巣に行った。一部の患者においてはアクリジンオレンジ光線力学療法を併用した。四肢骨に転移した骨腫瘍に対して磁性体温熱療法を行う。骨髄内に金属性髄内釘を挿入し、それを磁性体として外部より交流時場を負荷する。磁場負荷により磁性体が発熱し、転移性腫瘍に温熱療法を行う。本方法の有効性を局所腫瘍再発率や増大率および患肢機能で評価する。これらの治療研究について方法の妥当性、情報管理、発生する可能性のある不利益等に対して十分に配慮がなされていることが三重大学医学部倫理委員会で了解され、研究の遂行が承認されている。患者に対する十分な説明と同意のもと納得のいく治療が配慮されている。

４．研究成果

レントゲン評価では２３病巣中１０病巣で著明な骨形成を認め有効であることが示された。８病巣で腫瘍の進行の停止が確認され、２１人中２０人（９５％）で磁性体温熱療法は有効性が示された。局所疼痛は２３病巣中２１病巣（９１％）で軽減した。腫瘍局所制御においての効果は長期間維持されていた。患者の活動性はＡＤＬ評価で著しい向上がみられた。温熱療法中に軽度の痛みを訴える例がみられたが、それ以外の副作用は認められなかった。その有効性は手術と放射線療法を併用した群と同等であり、姑息的手術群と比較して統計学的に有意であった。光線力学療法の併用は有用であった。

治療後の副作用を全く認めない点に置いて放射線治療群より有用と考えられた。

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５４件）


1. Nakamura T, Matsumine A, Yamakado K, Nakazora S, Kusuzaki K, Matsubara T, Takaki H, Nakatsuka A, Takeda K , Abo D, Shimizu T, Uchida A. Lung radiofrequency ablation in patients with pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas: An initial experience. Cancer in press

2. Matsubara T, Kusuzaki K, Matsumine A, Murata H, Satonaka H, Shintani K, Nakamura T, Hosoi H, Iehara T, Sugimoto T, Uchida A. A new therapeutic modality involving acridine orange excitation by photon energy used during reduction surgery for rhabdomyosarcomas. Oncol Rep. 21:89-94, 2008

3. Matsumine A, Kusuzaki K, Nakamura T, Nakazora S, Niimi R, Matsubara T, Uchida K, Murata T, Kudawara I, Ueda T, Naka N, Araki N, Maeda M, Uchida A. Differentiation between neurofibromas and malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1 evaluated by MRI. J Cancer Res Clin Oncol. [Epub ahead of print], 2008

4. Niimi R, Matsumine A, Kusuzaki K, Kuratsu S, Araki N, Aoki Y, Ueda T,

Kudawara I, Myoui A, Ieguchi M, Hashimoto N, Yoshikawa H, Uchida A. Usefulness of limb salvage surgery for bone and soft tissue sarcomas of the distal lower leg. J Cancer Res Clin Oncol. 134:1087-95,2008

5. Satonaka H, Kusuzaki K, Matsubara T, Shintani K, Wakabayashi T, Nakamura T, Matsumine A, Uchida A. Flash wave light strongly enhanced the cytocidal effect of photodynamic therapy with acridine orange on a mouse osteosarcoma cell line. Anticancer Res. 27:3339-44,2007

6. Matsumine A, Kusuzaki K, Matsubara T, Shintani K, Satonaka H, Wakabayashi T, Miyazaki S, Morita K, Takegami K, Uchida A. Novel hyperthermia for metastatic bone tumors with magnetic materials by generating an alternating electromagnetic field. Clin Exp Metastasis. 24:191-200,2007

7. Shintani K, Matsumine A, Kusuzaki K, Matsubara T, Satonaka H, Wakabayashi T, Hoki Y, Uchida A Expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha as a biomarker of outcome in soft-tissue sarcomas. Virchows Arch.;449:673-81,2006

8. Matsumine A, Kusuzaki K, Matsubara T, Okamura A, Okuyama N, Myyazaki S, Shintani K, Uchida A. Calcium phosphate cement in musculoskeletal tumor surgery. J Surg Oncol. 93:212-220,2006.

9. Tomoda R, Seto M, Hioki Y, Sonoda J, Matsumine A, Kusuzaki K, Uchida A. Low-dose methotrexate inhibits lung metastasis and lengthens survival in rat osteosarcoma. Clin Exp Metastasis.22:559-564,2006

10. Matsubara T, Kusuzaki K, Matsumine A, Shintani K, Satonaka H, Uchida A. Acridine orange used for photodynamic therapy accumulates in malignant musculoskeletal tumors depending on pH gradient. Anticancer Res.26:187-194,2006

〔学会発表〕（計８４件）

1. Nishimura A, Akeda A, Matsubara T, Kusuzaki K, Matsumine A, Kasai K, Gemba T, Uchida A. Transfection of Naked NF kappa B Decoy Oligodeoxynucleotide Suppresses Pulmonary Metastasis by Murine Osteosarcoma in the Alginate-encapsulated Tumor Spheroid Model. 54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society Mar 2-5, 2008
2. Matsubara T, Akeda K, Nishimura A, Kusuzaki K, Matsumine A, Shintani K, Satonaka H, Kasai Y, Gemba T, Uchida A. Injection of Naked Decoy Oligodeoxynucleotide against Nuclear

Factorkappa B into a Murine Osteosarcoma in a Spontaneous Pulmonary Metastasis Mode
54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society Mar 2-5, 2008

3. Nakamura T, Kusuzaki K, Niimi R, Nakazora S, Matsubara T, Matsumine A, Murata H, Uchida A
A new Limb Salvage Surgery in Cases of High-Grade Soft Tissue Sarcoma using Photodynamic Surgery, followed by Photo- and Radiodynamic Therapy with Acridine Orange
7th. Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting Sept 26-28, 2008
4. Satonaka H, Kusuzaki K, Matsubara T, Shintani K, Wakabayashi T, Nakamura T, Matsumine A, Uchida A.
In Vivo Antitumor Effect Of Photodynamic Therapy With Acridine Orange Using Flash Wave Light On Mouse Osteosarcoma.
7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting Sept 26-28, 2008
5. Niimi R, Matsumine A, Kusuzaki K, Nakamura T, Nakazora S, Kuratsu N. Araki Y, Aoki T, Ueda T, Kudawara I, Myoui A, Ieguchi M, Hashimoto N , Yoshikawa H , Uchida A.
Limb Salvage Surgery for Bone And Soft Tissue of The Distal Lower Leg
7th. Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting Sept 26-28, 2008
6. Matsumine A, Kusuzaki K, Nakamura T, Niimi R, Nakazora S, Matsubara T, Satonaka H, Uchida A.
Novel Hyperthermia for Metastatic Bone Tumors with Magnetic Materials.
7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting Sept 26-28, 2008
7. Nakazora S, Matsumine A, Nakamura T, Niimi R, Kusuzaki K, Uchida A.
Total Femoral Replacement after Resection of Malignant Musculoskeletal Tumors
7th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting Sept 26-28, 2008
8. Matsumine A, Kusuzaki K, Matsubara T, Morita K, Takegami K, Uchida A
Novel hyperthermia for metastasis bone tumors with magnetic materials by generating an alternating electromagnetic field 14th International Symposium on Limb Salvage Sept 11-14, 2007
9. Asanuma K, Yoshikawa T, Wakabayashi H, Hayashi T, Matsumine A, Kusuzaki K, Suzuki K, Uchida A
Prevention of bone metastasis by the thrombin inhibitor
52th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (2006 3, Chicago)
10. Matsumine A, Kusuzaki K, Matsubara T, Okamura A, Okuyama N, Miyazaki S, Shintani K, Uchida A,
Calcium Phosphate Cement In Musculoskeletal Tumor Surgery
58th Annual International Congress of the Egyptian Orthopaedic Association (2006 12, Cairo)

６．研究組織

(1)研究代表者
内田　淳正(UCHIDA ATSUMASA)
三重大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：40176681

(2)研究分担者

楠崎　克之 (KUSUZAKI KATSUYUKI)
三重大学・医学部附属病院・診療等従事者
研究者番号：30177993

松峰　昭彦 (MATSUMINE AKIHIKO)
三重大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：00335118

明田　浩司 (AKEDA KOJI)
三重大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：20422826

(3)連携研究者