

平成 24 年 4 月 26 日

平成 23 年度独立行政法人日本学術振興会  
藤田記念医学研究振興基金研究助成事業研究概要報告書

独立行政法人日本学術振興会理事長殿

研究者所属・職 名古屋大学大学院医学  
系研究科小児集中治療学寄附講座・寄附  
講座講師

氏 名 筑紫聡

(申請時所属・職 名古屋大学医学部附  
属病院整形外科・病院助教)

本助成事業による研究について、次のとおり報告します。

1. 研究課題名	転移性骨腫瘍に対する CT ガイド下凍結療法による治療効果及び免疫増強の臨床学的検討
( 英文名 ) Treatment outcome and immunostimulatory activity of CT guided cryoablation for skeletal metastases	
2. 研究実施期間	平成 23 年 4 月 1 日 ~ 平成 24 年 3 月 31 日
3. 助成金額	1,000,000 円
4. 研究の目的	<p>日本国内での癌死亡数は年間 33 万人で癌の推定罹患数は 64 万人とされる。癌患者の 70% は終末期に転移を有し、転移を有する癌患者全体の約 10-15% は転移性骨腫瘍が存在する。臨床上問題になる転移性骨腫瘍は年間 10 万人を越え、今後さらに増加が予想される。特に病的骨折や脊髄麻痺などをきたした場合、患者の ADL や QOL を著しく損ない主科の治療の妨げになることも多く経験する。</p> <p>転移性骨腫瘍に対しては放射線治療が第一選択となるが、手術治療やビスフォスホネートを含む薬物療法等による体系的な治療により管理される。しかし臨床の現場でこれらの積極的な治療に携わると、以下に示す如く十分な ADL 維持が困難である症例にしばしば遭遇する。(1) 腎癌や甲状腺癌の如く転移性骨腫瘍全体の 20-30% は放射線抵抗性とされ十分な治療効果は期待できない。(2) 放射線治療の効果は充分でない場合手術治療が選択されるが、多くの合併症により全身治療に影響を与える。脊椎や骨盤部の病変の場合、生命を危ぶむ合併症を引き起こすことがある。(3) 放射線治療後に照射範囲と隣接した部位に新たな転移病巣が出現した場合、放射線治療ができないもしくは照射線量の減量を余儀なくされる。</p> <p>分子標的治療開発の目覚ましい進歩に伴いその予後は著しく改善し、転移性骨腫瘍を有する患者の長期 ADL 維持に対する需要は年々高まっている。特に上記の様な治療に難渋する症例に対しては、全身補助療法に影響を与えず早期に効果が得られる局所治療の確立が望まれている。本研究は癌患者の QOL を著しく悪化させる転移性骨腫瘍に対して手術を行わない経皮的凍結療法による新規局所治療法を開発・確立することを目的とする。その治療効果と適切な条件設定を確立すべく、(1) 治療効果の評価(2) 骨形成因子および腫瘍関連抗原の温存(3) 抗腫瘍免疫の賦活の 3 点に着目し基礎的実験データの蓄積を行う。適切な条件設定を確立した後に平行して</p>

CTガイド下凍結療法として臨床試験を開始し新規治療法の普及を実現させる。

## 5 . 研究概要報告

癌に対する凍結療法は 1980 年代より肝臓癌を中心に行われ、現在肺癌・肝癌・腎臓癌・前立腺癌等においても臨床試験が進んでいる。凍結免疫は 1970 年に Ablin らが転移を有する前立腺癌患者に凍結手術を行い転移巣が消失したことを報告したことが始まりで、腫瘍細胞に対して腫瘍蛋白や腫瘍関連抗原が残存するため、炎症とともに抗腫瘍免疫を反応刺激し免疫増強を起こすことが報告されている。また整形外科腫瘍領域においては液体窒素処理骨という凍結手術療法が以前より行われ、その有用性は確立されている。転移性骨腫瘍に対しても積極的に行われ、以前の温熱処理骨や放射線処理骨と異なり骨の力学的強度が保たれるのを特徴としている。しかしこれらの療法は手術治療により一旦病巣を切除し、凍結処理して体内に戻すのが一般的である。当研究質では骨肉腫および乳癌骨転移モデルによるマグネタイトによる温熱療法の実験を行い、その成果が得られている。本研究の主目的は構築された実験系を用いて骨転移に対して経皮的凍結療法を実施し、その治療効果と適切な条件設定を確立することである。原発性骨腫瘍である骨肉腫に対して基礎実験を並行して行うが、(1)凍結免疫を明らかにすること(2)骨転移との比較検討を行うという意義であり、最終的なゴールは骨転移に対する治療である。また治療に伴う骨強度および骨形成因子の温存や抗腫瘍免疫の増強に対する基礎的実験データの蓄積を行う。治療上の適切な設定が確立された後に骨転移症例に対して臨床研究を平行して行う。これらが確立されれば、全身的な治療の妨げにならず治療効果により複数回実施が可能な新規治療法により、治療に難渋する転移性骨腫瘍患者の QOL 向上が実現できる。転移性骨腫瘍に対する経皮的凍結療法の詳細な報告はなく独創的と言える。

骨転移を生ずる癌種の中で臨床症例が多く、また再現性を持って癌の骨転移動物モデルが確立されているのは乳癌である。また当研究室においてはマグネタイトを使用した温熱治療においてマウス骨肉腫および乳癌骨転移モデルをすでに構築し研究成果を得ている。(1)骨肉腫の動物実験モデルを作成して経皮的凍結療法の確立を目指す。(2)乳癌骨転移に焦点を当てて、動物実験モデルを作成して経皮的凍結療法の確立を目指す。(3)乳癌での基礎実験データを収集後に翌年からは転移性骨腫瘍症例における CT ガイド下凍結療法の臨床試験を開始しその有用性を確立する。現段階では骨転移モデルの構築と治療機器の設定に留まっており、有用な成果は得られていない。今後臨床応用を行うことにより、新たな骨転移の局所治療の開発が期待される。

## 6. 研究成果の発表について

独立行政法人日本学術振興会藤田記念医学研究振興基金研究助成事業の英文称：  
「JSPS Fujita Memorial Fund for Medical Research」

研究者所属・職 名古屋大学大学院医学系研究科小児集中治療学寄附講座・寄附講座講師  
氏 名 筑紫聡  
(申請時所属・職 名古屋大学医学部附属病院整形外科・病院助教)

論文発表 発表者名、テーマ名、発表誌名・巻号、発刊年月を記入してください。  
また、別刷り2部を必ず添付してください。

なし

口頭発表 発表者名、テーマ名、会合名、発表年月日を記入してください。  
なし

著 書 著者名、出版社名、刊行年月日、共著または単著の別を明記してください  
なし

注：

- (1) 研究成果を学会誌等で発表する場合には、独立行政法人日本学術振興会藤田記念医学研究振興基金研究助成事業による助成を受けた旨を必ず明記して下さい。  
また、その別刷り2部を「研究概要報告書」と共に必ず提出して下さい。
- (2) 本基金の助成に係る代表的な論文、口頭発表及び著書にはタイトルの前に を付けて下さい。