

20020515

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の  
確立に関する研究

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岩本 幸英

平成 15 (2003) 年 3 月

# 目次

I. 総括研究報告	
高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究……………	1
主任研究者 岩本幸英	
II. 分担研究報告	
1. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究……………	15
主任研究者 岩本幸英	
分担研究者 田仲和宏	
2. 高度悪性軟部腫瘍に対する補助療法の現状……………	24
分担研究者 中馬広一	
3. 軟部肉腫における標準的悪性度評価に関する研究……………	30
分担研究者 内田淳正	
4. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究……………	31
分担研究者 吉川秀樹	
5. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究……………	32
分担研究者 井上 一	
尾崎敏文	
6. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究……………	33
分担研究者 荒木信人	
7. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究……………	34
分担研究者 川野 壽	
8. 高悪性度軟部腫瘍に対する腫瘍抗原特異的免疫療法の開発……………	35
分担研究者 和田卓郎	
9. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究……………	37
分担研究者 井須和男	
10. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究……………	39
分担研究者 川口智義	
11. 悪性線維性組織球腫における遠隔転移出現のリスクファクターの検討…	41
分担研究者 舘崎慎一郎	
12. 軟部肉腫の動注療法に関する研究……………	43
分担研究者 高橋 満	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	45

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
総括研究報告書

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究

主任研究者 岩本 幸英 九州大学大学院医学研究院整形外科 教授

研究要旨

四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍は、円形細胞肉腫と非円形細胞肉腫に大別され、後者が大多数を占める。円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は証明されているが、非円形細胞肉腫に対しては世界的にも未だ標準治療が確立されていない。現在の高悪性度非円形細胞肉腫の治療の基本は外科的切除であるが、手術単独の10年生存率は約35%と低く、標準治療とは言い難い。術前・術後の化学療法が試みられているが、大規模比較試験によって有用性が証明された治療法は未だ存在しない。我が国では、進行例に対しては、最近 ADM+CPM+IFO 3 剤併用化学療法第 II 相試験が行われたのみである。本研究は、四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍の大部分を占める非円形細胞肉腫に対する標準治療を確立することを目的とする。現時点でもっとも有効性が期待され実施可能と考えられる ADM+IFO 併用術前術後化学療法の有効性と安全性を第 II 相試験により評価し、十分な有効性と安全性が示された場合、手術単独療法とのランダム化第 III 相試験の実施を検討する。本研究により本疾患に対する標準治療を確立することは、国内のみならず世界的にも極めて意義深いと考えられる。また、CGH 法による染色体不安定性の解析、hTERT mRNA 発現レベルやテロメラーゼ活性の測定は、悪性軟部腫瘍の診断や悪性度評価に有用である可能性が示唆された。さらに、肉腫特異的融合遺伝子や WT1 遺伝子産物を標的とした、悪性骨軟部腫瘍に対する腫瘍特異的免疫療法が開発できる可能性が示唆された。

分担研究者

岩本 幸英

九州大学大学院医学研究院整形外科 教授

田仲 和宏

九州大学医学部附属病院整形外科 助手

中馬 広一

国立がんセンター中央病院整形外科 医長

内田 淳正

三重大学医学部整形外科 教授

吉川 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科整形外科 教授

井上 一

岡山大学大学院医歯学総合研究科整形外科 教授

荒木 信人

大阪府立成人病センター整形外科 部長

川野 壽

日本大学医学部整形外科 助教授

和田 卓郎

札幌医科大学医学部整形外科 助教授

井須 和男

国立札幌病院整形外科 医長

川口 智義

癌研究会附属病院整形外科 部長

舘崎 慎一郎

千葉県がんセンター整形外科 部長

高橋 満

静岡県がんセンター整形外科 部長

A. 研究目的

四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍は円形細胞肉腫と非円形細胞肉腫に大別され、後者が大多数を占める。非円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は未だ確定しておらず、外科的切除が治療の中心である。欧米における非円形細胞肉腫進行例に対する臨床試験により、アドリアマイシン(ADM)とイホマイド(IFO)は単剤での有効性が示された。他の薬剤はこの2剤よりも奏効性が劣っている。一方、補助化学療法に関しては有効性を示すデータに乏しいが、ADM を中心とした補助化学療法の臨床試験を集めたメタアナリシスの結果、IFO を含んでいない、薬剤強度が低いなどの問題はあっても、予後を改善する可能性が示された。また、

最近、エピルピシン(EPI)+IFO 療法による術後化学療法の前予後改善効果が報告された。我が国においては、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対し、進行例に対する ADM+CPM+IFO の第 II 相試験が最近行われたのみである。整形外科領域の四肢原発の非円形細胞軟部肉腫における標準的治療法を確立する上で、手術と併用しうる有効な化学療法を確立することは極めて重要である。しかし、世界的にも四肢発生軟部肉腫に限った化学療法の臨床試験はほとんどない。本研究の主目的は、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する ADM+IFO による補助化学療法の有効性と安全性を第 II 相試験として評価し、手術単独との第 III 相試験に進める価値があるかどうかを判断することにある。本研究によって、有効性が認められれば第 III 相試験を経て、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準的治療法の確立が期待される。

また、本研究に関連して、これまでの各施設における軟部肉腫治療成績と問題点について解析を行った。

一方、新しい診断法の模索として、比較ゲノムハイブリダイゼーション(CGH)法を用いた骨軟部腫瘍の染色体不安定性の解析、テロメラーゼ活性と human telomerase reverse transcriptase (hTERT) mRNA 発現レベルの有用性を検証した。

さらに、全く新しい治療法の開発を目的として、滑膜肉腫に対する腫瘍抗原特異的免疫療法、骨軟部腫瘍に対する WT1 遺伝子産物を標的とした腫瘍特異的免疫療法の効果を検討した。

## B. 研究方法

### 高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する ADM+IFO による補助化学療法の第 II 相臨床試験

研究形式：多施設共同第 II 相臨床試験であり、プライマリエンドポイントは奏効率、セカンダリエンドポイントは 2 年無増悪生存割合および安全性とする。

対象：1) 年齢 20~60 才、2) ECOG Performance Status 0-1、3) 四肢原発の軟部腫瘍、4) 生検病理診断にて非円形悪性軟部腫瘍（以下のいずれか；線維肉腫、悪性線維性組織球腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫、神経肉腫、血管肉腫、多形型横紋筋肉腫、未分化肉腫）、5) 組織学的悪性度 Grade3 以上、6) 病巣が CT または MRI にて計測可能であり長径 5cm 以上、深部発生、7) 非再発転移例、8) 未治療例。

化学療法スケジュール（計 5 コース）：ADM 30

mg/m<sup>2</sup>/day (day 1-2)+IFO 2 g/m<sup>2</sup>/day (day 1-5)を 3 週 1 コースとして術前 3 コース、術後 2 コースの計 5 コース実施する。

外科的切除術：術前化学療法終了後、3 週以内に広範切除術を施行する。

治療効果判定と治療の継続：RECIST に従い、術前化学療法中、1 方向計測にて 1 及び 3 コース後に評価する。術前化学療法中に増悪と判断された場合は化学療法を中止して外科的切除を行う。術前化学療法にて奏効 (CR/PR) が得られた場合は術後 2 コースの化学療法を行うが、効果が見られなかった場合はプロトコール治療を中止し、以後治療自由とする。

統計学的考察と予定症例数：本研究の主たる目的は、本治療レジメンが、外科的切除単独との第 III 相試験を行うに足る有効性を示すかどうかを評価することであり、プライマリエンドポイントは奏効率、セカンダリエンドポイントは 2 年無増悪生存期間及び安全性とした。症例集積期間は 2 年間とし、登録終了 2 年後に最終解析を行う。安全性に関する中間解析については、登録症例が 30 例に達した時点で、有害事象による脱落が 6 例を越えていた場合は、本研究を中止するものとする。登録予定症例数はプライマリ・エンドポイントを用い、以下のように設定する。進行例に対しての薬剤強度の高くない化学療法による奏効率の点推定値は 30%程度であり、これら過去の試験では、化学療法が進行例に対してであるものの、生存には寄与しないことが示されている。したがって、閾値奏効率を 30%としてこれを上回ることを、手術単独療法と比較するランダム化比較試験を行う要件とし、期待奏効率は 45%に設定した。これらの設定の下では、 $\alpha=0.10$ 、 $\beta=0.90$  として、必要予定登録症例数は 68 例となる。参加予定施設は全国 26 施設であり、年間平均 2 例程度は各施設での集積は見込めるものとする。このうち同意を 7 割で得られると仮定すると、1 年に 36 例、2 年間で 70 例程度の症例が集積可能と考えられる。

年次計画：平成 14 年度は実施計画書作成、研究体制整備を行ったため、今後の年次計画としては、平成 15 年度；症例集積、モニタリング、平成 16 年度；登録完遂、結果解析、第 III 相試験の準備開始、とする。

### 過去の軟部肉腫治療成績の解析

分担研究者の各施設にて診断、治療を行った軟部腫瘍症例の治療成績について解析し、軟部腫瘍における臨床的リスクファクターについて検討した。また、各施設で実施している動注療法を含めた化

学療法の効果についても検討を加えた。さらに、手術的治療に関しても、補助化学療法と組み合わせた際の至適切除縁決定に有用な情報を得るべく、過去の骨軟部腫瘍の切除縁評価を行った。

#### 比較ゲノムハイブリダイゼーション(CGH)法を用いた骨軟部腫瘍の染色体不安定性の解析

骨軟部腫瘍の新鮮凍結標本を対象として CGH を行った。CGH 法で高頻度に確認された変異領域に対して、FISH 法を用いて癌遺伝子変異の検討や、免疫染色にて関係する蛋白質の発現の検討も行い、更に 24 種類の染色体を染め分ける事のできる、multiplex fluorescence *in situ* hybridization (M-FISH) 法により、CGH 法の欠点である、コピー数変化のないために検知できない転座も解析した。

#### テロメラーゼ活性と human telomerase reverse transcriptase (hTERT) mRNA 発現レベルの解析

軟部腫瘍患者 41 人の切除標本を用い、テロメラーゼ活性と human telomerase reverse transcriptase (hTERT) mRNA 発現レベルを、それぞれ fluorescence-based teromeric repeat-amplification protocol と RT-PCR で調べた。

#### 滑膜肉腫に対する腫瘍抗原特異的免疫療法

ヒト滑膜肉腫特異的融合遺伝子 SYT-SSX のアミノ酸配列より、腫瘍組織適合抗原 HLA-A24 と結合可能な腫瘍抗原ペプチドを 4 種合成した。滑膜肉腫患者の末梢血中の抗原ペプチドと結合可能な細胞障害性 T 細胞の存在頻度を HLA-tetramer 法で解析した。この T 細胞のヒト滑膜肉腫細胞株に対する細胞障害活性を Cr release assay で測定した。

#### WT1 遺伝子産物を標的とした腫瘍特異的免疫療法

生検あるいは手術時に得られた腫瘍材料および正常軟部組織より mRNA を抽出し、白血病細胞 K562 を陽性コントロールとした real time RT-PCR 法により WT1 遺伝子発現につき検討した。さらに腫瘍組織よりゲノム DNA を抽出し、病変部における体細胞突然変異の有無につき解析した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) プロトコールの IRB 承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。
- 2) 全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識

別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、プライバシー保護を厳守する。

4) 研究の第三者的監視：本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

また、臨床サンプルを用いた研究においては、文部科学省・厚生労働省・経済産業省による、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」に準じて行い、十分なインフォームドコンセントを得、個人情報保護を徹底し、同意の撤回は随時可能と明記し患者・家族の利益を守ることに配慮した。

#### C. 結果

#### 高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する ADM+IFO による補助化学療法の第 II 相臨床試験

本研究では、四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍の大部分を占める非円形細胞肉腫に対する標準治療を確立することを主目的としている。高悪性度軟部肉腫に対する化学療法の臨床研究を中心に据えており、平成 14 年度は実施計画書作成、研究体制整備を行った。すでに骨軟部悪性腫瘍の治療を実施している主要な 26 施設による全国規模の研究組織が整い、JCOG と討論を重ね臨床研究プロトコールを作成した。今後の年次計画としては、平成 15 年度；症例集積、モニタリング、平成 16 年度；登録完遂、結果解析、第 III 相試験の準備開始、を予定している。

#### 過去の軟部肉腫治療成績の解析

治療経過の検討では、初診時転移の無い 154 例中、他施設での切除後再発例が 32 例と約 2 割を占め、その 5 年生存率は、それ以外の治療経過例に比し約 20% 低く、不適切治療例の存在が治療成績に悪影響を及ぼしていることが明らかとなった。辺縁切除や、統一性の無い化学療法プロトコールで治療が行われていた historical control 群 127 例と、1993 年以降の化学療法、広範切除群 139 例との比較では、組織学的に高悪性度の場合において、5 年生存率が 30% 台後半から約 70% と有意に治療成績の向上が認められた。組織学的に中悪性度、及び低悪性度の群ではその差は小さく、高悪性度群に対する治療方針の確立が全体的な予後改善に有効と考えられた。組織学的に高悪性度、深部発生、大きさ 5cm 以上の条件を満たした悪性軟部腫瘍に限って検討すると、根治手術後に補助化学療法を施行した 32 例を対象とし、5 年無病生存率は

68%、全生存率は 70%であり、この群での補助化学療法の有効性が示唆された。また、動注療法に関しては、ほとんどの症例で縮小率に関わらず MRI にて腫瘍外縁に low SI line の出現を認め、いずれも wide 以上の切除縁で近接重要臓器の温存を行なうことが可能となり、その有用性が示唆された。また、代表的悪性軟部腫瘍である悪性線維性組織球腫における遠隔転移出現のリスクファクターの検討を行ったが、単変量解析では、大きさ 8cm 以上(p=0.0184)、浸潤型発育 (p=0.0207)、血管侵襲あり (p=0.0381) が、多変量解析では、血管侵襲あり (p=0.0472) が肺転移出現の有意なリスクファクターであった。

手術的治療に関しては、術前療法を行わないかあるいは行うも無効な場合は 2cm 以上、可能であれば 3 cm 以上の Wide 切除縁が安全であった。術前化学療法が著効した場合、Barrier 部では 1cm まで切除縁が縮小できるが、Barrier の存在しない部位での縮小は安全とは言えない。放射線を併用すると、有効と判明しない場合でも根治性が増す傾向があるが、有効であると判明した例では Barrier 部では 1 cm Wide の切除で根治性が達成できた。低悪性では、Barrier 部に限り、手術単独でも 1cm Wide で根治性が保証できた。ただしこれらの研究対象は、そのほとんどが骨肉腫やユーイング肉腫、軟部の円形細胞肉腫群などであり、高悪性非円形細胞軟部肉腫については今後の成果を待つ必要がある。

#### 比較ゲノムハイブリダイゼーション(CGH)法を用いた骨軟部腫瘍の染色体不安定性の解析

MPNST 6 例中、全例に何らかの異常が認められた。Gain は平均 12 個、loss は平均 0.5 個であった。High level gain が重なったのは、5q22、6q13-16、11q21-22 であった。1q、3q、4p、5q、6q、12q、15q 領域に変異が好発する。これらは、従来の欧米施設からの報告と概ね同じ傾向であったが、6p や 17 番染色体の変異に関しては、今回の症例では少ない傾向であった。滑膜肉腫では、14 例中 10 例に変異が見つかった。SYT-SSX1 は平均 3.9、SYT-SSX2 は平均 5.0 の異常を持っており、平均異常数は単相性が 6.8、二相性が 1.2 であった。High-level gains の総数は、多相性で 25 個、単相性では 3 個であった。再発腫瘍は変異数が多い傾向であった。

#### テロメラーゼ活性と human telomerase reverse transcriptase (hTERT) mRNA 発現レベルの解析

悪性軟部腫瘍の 52%にテロメラーゼ活性が認めら

れたが、良性軟部腫瘍では活性はみられなかった。再発腫瘍や転移を有する悪性腫瘍では経過良好な腫瘍に比較して高率にテロメラーゼ活性が認められた。hTERT mRNA の発現レベルにおいてもテロメラーゼ活性と同様の傾向がみられた。

#### 滑膜肉腫に対する腫瘍抗原特異的免疫療法

滑膜肉腫患者 16 例中 6 例 (38%) の末梢血中に、SYT-SSX 由来ペプチドと反応する T リンパ球が存在することを確認した。その 6 例はすべて肺転移の既往のある患者であった。肺転移例に限ってみると、9 例中 6 例にペプチドと反応する T リンパ球が検出されたことになる。また、In vitro で SYT-SSX 由来ペプチドで刺激した患者 T リンパ球は、ヒト滑膜肉腫細胞株を特異的に傷害した。

#### WT1 遺伝子産物を標的とした腫瘍特異的免疫療法

これまで 36 例の骨・軟部悪性腫瘍について WT1 遺伝子発現の解析を行い、27 例(75%)で正常軟部組織に比し過剰発現を認め、免疫組織染色においても蛋白レベルでの発現を確認した。しかし過剰発現の見られた 8 例ではいずれも WT1 遺伝子の突然変異は認められなかった。

#### D. 考察

本研究は、四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍の大部分を占める非円形細胞肉腫に対する標準治療を確立することを主目的とする。現時点でもっとも有効性が期待され実施可能と考えられる ADM+IFO 併用術前術後化学療法の有効性と安全性を第 II 相試験により評価し、十分な有効性と安全性が示された場合、手術単独療法とのランダム化第 III 相試験の実施を検討する。四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍は、円形細胞肉腫と非円形細胞肉腫に大別され、後者が大多数を占める。円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は証明されているが、非円形細胞肉腫に対しては世界的にも未だ標準治療が確立されていない。現在の高悪性度非円形細胞肉腫の治療の基本は外科的切除であるが、切除単独の 10 年生存率は約 35%と低く、標準治療とは言い難い。術前・術後の化学療法が試みられているが、大規模比較試験によって有用性が証明された治療法は未だ存在しない。国内年間新患者数が約 450 例と、他がん種と比較して稀な疾患であることもあり、特に我が国では本疾患に対する臨床試験は少ない。切除不能の進行例に対しては、最近 ADM+CPM+IFO 3 剤併用化学療法の第 II 相試験が行われたが、本研究で対象とする切除可能な症例に対する集学的治療の国内臨床試験は皆無で

ある。各施設における単独の治療成績を見ると、高悪性度非円形細胞肉腫の手術単独による予後は不良であり、補助化学療法による予後改善の可能性を示唆する結果であった。しかし、補助化学療法の効果を明らかにするためには、前向き臨床試験が必須である。本研究により本疾患に対する標準治療を確立することは、国内のみならず世界的にも極めて意義深いと考えられる。

CGH法を用いた骨軟部腫瘍の染色体不安定性の解析においては、各症例にいくつかの特徴的な、遺伝子・染色体変異が認められた。しかし、疾患特異的有意な変化は未だ確認されていない。また、再発・転移症例に頻出する異常も同定できていない。今後、症例数を増加させその発見に努める方針である。

また、hTERT mRNAの発現レベルやテロメラーゼ活性は、軟部腫瘍の悪性度評価に有用と考えられた。軟部腫瘍の臨床的悪性度は、これまで形態を中心になされてきたが、必ずしも客観的とは言いがたかった。今回の結果は定量的であり客観性にすぐれた方法であることが示され、標準的方法の確立に貢献するものと考えられた。

滑膜肉腫患者の末梢血中には、腫瘍抗原特異的に腫瘍細胞を殺傷するTリンパ球が存在した。しかも、細胞障害性T細胞の存在頻度は肺転移の既往のある患者で高かった。転移成立の過程で腫瘍細胞が血中に遊走し、宿主が抗原に暴露される機会がより増えることが原因と考えられる。しかし、細胞障害性T細胞の存在頻度は高くはないため、今後ペプチドのアミノ酸配列を改変し、免疫誘導能のより高いペプチドを合成する必要があると考えられた。今回の結果から、滑膜肉腫に対し、SYT-SSX由来ペプチドを利用した抗原特異的免疫療法が有効である可能性が示唆され、現在本ペプチドを用いた第I相臨床試験を実施中である。また、WT1遺伝子発現に関しては、種々の骨・軟部悪性腫瘍においても過剰発現を高率に認めることが明らかとなった。しかもWT1遺伝子の変異はなく野生型のWT1遺伝子過剰発現であることから、WT1が癌遺伝子として作用していることが示唆された。今後さらに症例を増やし、WT1遺伝子過剰発現と予後との関連を調べることで、また、患者血清中の抗WT1抗体価および患者血液中に存在するWT1特異的に腫瘍細胞を攻撃するリンパ球の頻度を解析することにより、腫瘍抗原としてのWT1に対する患者体内での免疫応答を調べ、WT1遺伝子産物を標的とした悪性骨軟部腫瘍に対する腫瘍特異的免疫療法が開発できる可能性が示唆された。

## E. 結論

四肢に発生する高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準治療を確立することを目的とし、現時点でもっとも有効性が期待され実施可能と考えられるADM+IFO併用術前術後化学療法の有効性と安全性を検討する第II相試験を計画した。平成14年度は実施計画書作成、研究体制整備を行い、全国26施設による研究組織を整えた。JCOGと討論を重ね臨床研究プロトコルを作成した。今後は、症例集積、モニタリング及び結果解析、第III相試験の準備開始、を行っていく。本研究によって、ADM+IFO療法の有効性が認められれば第III相試験を経て、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準的治療法の確立が期待される。世界的にみても、補助化学療法の有効性を示す画期的な研究となり、世界標準となりうる可能性を秘めている。また、CGH法による染色体不安定性の解析、hTERT mRNA発現レベルやテロメラーゼ活性の測定は、悪性軟部腫瘍の診断や悪性度評価に有用である可能性が示唆された。さらに、肉腫特異的融合遺伝子やWT1遺伝子産物を標的とした、悪性骨軟部腫瘍に対する腫瘍特異的免疫療法が開発できる可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

国民の生命、健康に重大な影響を及ぼすと思われるような健康危険情報は無い。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Saito T, Iwamoto Y, et al.

Matrix metalloproteinase-2 expression correlates with morphological and immunohistochemical epithelial characters in synovial sarcoma.

Histopathology, 40: 279-285, 2002

Saito T, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.

APC mutations in synovial sarcoma.

J. Pathol., 196: 445-449, 2002

Saito T, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.

Possible association between higher  $\beta$ -catenin mRNA expression and mutated  $\beta$ -catenin in sporadic desmoid tumors: Real-time semiquantitative assay by TaqMan PCR.

Laboratory Invest., 82: 97-103, 2002



- Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.  
Calponin and h-caldesmon expression in atypical fibroxanthoma and superficial leiomyosarcoma.  
Virchows. Arch.,440: 404-409, 2002
- Itokawa T, Iwamoto Y, et al.  
Antiangiogenic effect by SU5416 is partly attributable to inhibition of Flt-1 receptor signaling.Molecular Cancer Therapeutics, 1: 295-302,2002
- Matsumoto Y, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.  
Possible involenemt of the vascular endothelial growth factor-Flt-1-Focal adhesion kinase pathway in chemotaxis and the cell proliferation of osteoclast precursor cells in arthritic joints.  
J. Immunology, 168: 5824-5831, 2002
- Sakamoto A, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.  
Vascular compression caused by solitary osteochondroma: useful diagnostic methods of magnetic resonance angiography and Doppler ultrasonography.  
J. Orthop. Sci.,7: 439-443 , 2002
- Tanaka K, Iwamoto Y, et al.  
High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transfusion after conventional chemotherapy for patients with high-risk Ewing's tumors.  
J. Orthop. Sci.,7: 477-482, 2002
- Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.  
 $\beta$ -catenin accumulation and gene mutation in Exon 3 in dedifferentiated liposarcoma and malignant fibrous histiocytoma. Arch Pathol. Lab. Med., 126: 1071-1078, 2002
- Kawaguchi K, Iwamoto Y, et al.  
Molecular analysis of p53, MDM2, and H-ras genes in osteosarcoma and malignant fibrous histiocytoma of bone in patients older than 40 years. Mod. Pathol., 15: 878-888, 2002
- Oda Y,Iwamoto Y, et al.  
Reassessment and clinicopathological prognostic factors of malignant fibrous histiocytoma of soft parts. Pathol. Int., 52: 595-606, 2002
- Sakamoto A, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.  
Solitary lymphangioma of the femur. A case report. J. Orthop. Sci.,7: 504-504, 2002
- Saito T, Tanaka K , Iwamoto Y, et al.  
Low-grade fibrosarcoma of the proximal humerus. A case report with a review of literatures. Pathol. Int., 53: 115-120, 2003
- 岡田文、田仲和宏、岩本幸英 他  
有頭骨に発生した動脈瘤様骨嚢腫の1例  
整形外科と災害外科, 51(4): 765-768 , 2002
- 美浦辰彦、田仲和宏、岩本幸英 他  
孤立性形質細胞腫の2例  
整形外科と災害外科, 51(4): 773-778, 2002
- 田仲和宏、岩本幸英 他  
悪性骨軟部腫瘍初診時 M1 症例の治療成績  
整形外科と災害外科, 51(4): 170-174 , 2002
- 岩本幸英  
骨腫瘍の診断・治療の現状と展望  
日本医師会雑誌, 126(5): 674-677, 2002
- 坂本昭夫、岩本幸英  
腫瘍マーカーの読み方の実際—骨腫瘍  
臨床と研究, 78: 72-75, 2002
- 坂本昭夫、岩本幸英  
GNAS1 遺伝子変異の有無による線維性骨異形成と骨線維性異形成の鑑別  
骨・関節・靭帯, 15(1): 65-68, 2002
- 田仲和宏、岩本幸英  
悪性骨腫瘍の化学療法  
骨・関節・靭帯, 15(6): 608-616, 2002
- 田仲和宏、岩本幸英  
Ewing 肉腫  
整形外科, 21(7): 118-121, 2002

岩本幸英  
癌の骨転移の病態と治療  
骨転移—病態・診断・治療, 17: 1-12, 2002

著書

播広谷勝三、岩本幸英 (分担執筆)  
原発性悪性骨腫瘍  
今日の処方 第3版、浦部晶夫、大田健、  
鎌谷直之、島田和幸、菅野健太郎、武谷雄二  
(編集), pp680-682, 南江堂, 東京, 2002

播広谷勝三、岩本幸英 (分担執筆)  
四肢悪性軟部腫瘍  
今日の処方 第3版, 浦部晶夫、大田健、  
鎌谷直之、島田和幸、菅野健太郎、武谷雄二  
(編集), pp682, 南江堂, 東京, 2002

播広谷勝三、岩本幸英 (分担執筆)  
癌の骨転移  
今日の処方 第3版, 浦部晶夫、大田健、  
鎌谷直之、島田和幸、菅野健太郎、武谷雄二  
(編集), pp682-683, 南江堂, 東京, 2002

松田秀一、岩本幸英 (分担執筆)  
高齢者の悪性骨軟部腫瘍に対する手術  
新 OS NOW 新世代の整形外科手術、No.13, 高  
齢者に対する整形外科手術 -より高い機能を求め  
て-, 岩本幸英、他 (編), pp165-173,  
Medical View 社, 東京, 2002

岩本幸英 (分担執筆)  
骨の悪性腫瘍・軟部肉腫  
別冊 NHK きょうの健康 これだけは知っておきたい  
がんの情報、がんの治療,  
垣添忠生 (総監修), 村上彰二 (編), pp94-99,  
日本放送出版協会, 2002

中馬広一  
悪性軟部腫瘍  
癌と化学療法: 29:1081-1094, 2002

Tomoda R, Uchida A, et al.  
Telomerase activity and human telomerase  
reverse transcriptase mRNA expression are  
correlated with clinical aggressiveness in soft  
tissue tumors.  
Cancer, 95: 1127-33, 2002

Ueda, T., Yoshikawa, H., et al.  
Overexpression of the Wilms' tumor gene *WT1*  
in human bone and soft-tissue sarcomas.  
Cancer Science (Jpn J Cancer Res) (in press)

Ozaki T, et al.  
Genetic imbalances revealed by comparative  
genomic hybridization in osteosarcomas.  
Int J Cancer 2002; 102-4: 355-65.

Ozaki T, et al.  
Population-based genetic alterations in  
Ewing's tumors from Japanese and European  
Caucasian patients.  
Ann Oncol 2002;13:1656-64.

Nakanishi H, Araki N, Ueda T, Yoshikawa H,  
et al.  
Clinical implications of serum C-reactive  
protein levels in malignant fibrous  
histiocytoma.  
Int J Cancer. 2002 May 10;99(2):167-70.

Sato Y, Wada T, et al.  
Improved generation of HLA class I/peptide  
tetramers.  
J Immunol Methods 271: 177-184, 2002

Akatsuka T, Wada T, et al.  
ErbB-2 expression is correlated with increased  
survival of patients with osteosarcoma.  
Cancer 94: 1397-1404, 2002.

Sato Y, Wada T, et al.  
Detection and induction of cytotoxic T  
lymphocytes specific for SYT-SSX peptides in  
HLA-A24+ patients with synovial sarcoma.  
J Immunol 169: 1611-1618, 2002

Tsuji H, Wada T, et al.  
Adenovirus-mediated in vivo B7-1 gene  
transfer induces anti-tumor immunity against  
pre-established primary tumor and pulmonary  
metastasis of rat osteosarcoma.  
Cancer Gene Ther, 9: 747-755, 2002

- Akatsuka T, Isu K.  
ErbB2 Expression Is Correlated with Increased Survival of Patients with Osteosarcoma.  
Cancer 94-5, 1397-1404, 2002
- Kaya M, Isu K.  
Increased pre-therapeutic serum vascular endothelial growth factor in patients with early clinical relapse of osteosarcoma.  
British J. of Cancer 86,864-869,2002
- Tsuchiya H, Isu K.  
Effect of Timing of Pulmonary Metastases Identification on Prognosis of Patients With Osteosarcoma: The Japanese Musculoskeletal Oncology Group Study.  
J. Clinical Oncology 20, 3470-3477,2002
- 川口智義 他  
軟部肉腫治療に対する整形外科的アプローチ、  
小児外科 34:389-398, 2002
- 真鍋 淳、川口智義 他  
骨軟部肉腫に対する安全な切除縁と術前療法による切除縁縮小-切除縁登録の解析から-、  
臨整外 37-5: 541-547, 2002
- Kimura K, Tatezaki S, et al  
Hemiarthroplasty of the elbow with a vascularized fibular graft after excision of Ewing's sarcoma of the proximal ulna: a case report.  
Jpn J Clin Oncol 32(10): 430-434,2002
- 米本司, 舘崎愼一郎 他  
骨肉腫の長期生存者における結婚と生殖能について  
骨・関節・靭帯 15: 1273-1277, 2002.
- 高橋満・浜名俊彰・宮城憲文 他  
軟部肉腫に対する動注療法  
臨整外 37:571-576, 2002
2. 学会発表  
Matsunobu T, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Sakimura R, Matsuda S, Iwamoto Y.  
P27K1P1:Prognostic value and new target for therapeutic intervention in Ewing's sarcoma family tumors.  
The 48th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society, February 10-13, 2002
- Nakatani F, Tanaka K, Matsumoto Y, Matsunobu T, Sakimura R, Hanada M, Li Xu, Iwamoto Y.  
Mechanism of p21 down-regulation by EWS-Fli1 fusion protein.  
The 48th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society, February 10-13, 2002
- Sakimura R, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Matsunobu T, Matsuda S, Iwamoto Y.  
Antitumor effects of histone deacetylase inhibitors on Ewing's sarcoma.  
The 48th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society, February 10-13, 2002
- Iwamoto Y.  
Mechanisms and Inhibition of Tumor Cell Invasion and Metastasis.  
The UICC-JSCO Joint Fukuoka Cancer Symposium, Fukuoka, March 14-16, 2002
- Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Matsunobu T, Sakimura R, Hanada M, Li Xu, Iwamoto Y.  
Identification of E2F1 as a new molecular target of EWS-Fli1 in Ewing's sarcoma cell using cDNA array system.  
The 17th Meeting of the European Association for Cancer Research, Granada, Spain, June 8-11, 2002
- Sakimura R, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Matsunobu T, Matsuda S, Iwamoto Y.  
Antitumor effects of histone deacetylase inhibitors on Ewing's sarcoma.  
The 17th Meeting of the European Association for Cancer Research, Granada, Spain, June 8-11, 2002

Nakatani F, Tanaka K, Matsumoto Y,  
Matsunobu T, Sakimura R, Matsuda S,  
Iwamoto Y.  
Mechanism of p21 downregulation by EWS-  
fli1 fusion protein. The 17th Meeting of the  
European Association for Cancer Research,  
Granada, Spain, June 8-11,2002

岩本幸英  
悪性骨腫瘍の治療の現況と展望  
奈良医科大学同門会 平成14年1月20日

岩本幸英  
原発性悪性骨腫瘍の治療  
第227回 MOC会 平成14年1月21日

松田秀一、田仲和宏、坂本昭夫、岩本幸英  
骨軟部腫瘍切除後における KMFTR および HMR  
system を用いた大腿骨遠位端置換術  
第32回 日本人工関節学会  
平成14年1月30日～2月1日

岩本幸英  
原発性悪性骨腫瘍研究の進歩  
第4回 九州労災整形外科フォーラム  
平成14年2月22日

岩本幸英  
悪性骨腫瘍の治療の進歩  
第1回 鳥取臨床整形スポーツ研究会  
平成14年3月22日

岩本幸英、田仲和宏、松田秀一、坂本昭夫、  
松延知哉  
軟部肉腫の長期治療成績  
第75回 日本整形外科学会学術集会  
平成14年5月16日～19日

田仲和宏、松延知哉、松本嘉寛、中谷文彦、  
崎村陸、花田麻須大、李旭、岩本幸英  
Ewing 肉腫における p27 発現と臨床的予後の相関  
第75回 日本整形外科学会学術集会  
平成14年5月16日～19日

松田秀一、田仲和宏、鍋山亮太郎、播広谷勝三、  
松本嘉寛、岩本幸英  
骨軟部腫瘍切除後における KMFTR および HMR  
system を用いた大腿骨遠位端置換術  
第103回 西日本整形・災害外科学会  
平成14年6月14日～15日

田仲和宏、松田秀一、播広谷勝三、坂本昭夫、  
松本嘉寛、岩本幸英  
当科における骨肉腫の治療成績  
第103回 西日本整形・災害外科学会  
平成14年6月14日～15日

田仲和宏、松田秀一、細川哲、播広谷勝三、  
松本嘉寛、岩本幸英  
当科における骨肉腫の最新の治療成績  
第233回福岡外科集談会 平成14年6月22日

松延知哉、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、  
崎村陸、花田麻須大、岩本幸英  
p27kip1 による Ewing 肉腫の増殖抑制  
第6回がん分子標的治療研究会総会  
平成14年6月27日～28日

花田麻須大、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、  
崎村陸、松延知哉、岩本幸英  
悪性腺維性組織球腫における FAK のリン酸化  
の検討  
第6回 がん分子標的治療研究会総会  
平成14年6月27日～28日

河野一郎、高杉紳一郎、上島隆秀、田仲和宏、  
松田秀一、播広谷勝三、坂本昭夫、岩本幸英  
悪性軟部腫瘍に対する広範切除術後の歩行解析  
～膝蓋骨切除術後の2例～  
第14回日本理学診療医学会  
平成14年7月6日～7日

岩本幸英  
Ewing 肉腫の基礎と臨床  
第35回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成14年7月18日～19日

岩本幸英  
癌の骨転移の病態・診断・治療  
第35回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成14年7月18日～19日

松田秀一、田仲和宏、鍋山亮太郎、播広谷勝三、坂本昭夫、岩本幸英  
骨軟部腫瘍切除後における KMFTR および HMRS を用いた大腿骨遠位端置換術  
第35回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成14年7月18日～19日

松延知哉、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、崎村陸、花田麻須大、李旭、岩本幸英  
p27kip1 を分子標的とした Ewing 肉腫の増殖抑制  
第35回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成14年7月18日～19日

播広谷勝三、前田健、齋藤太一、田仲和宏、松田秀一、坂本昭夫、岩本幸英  
脊髄悪性腫瘍の治療  
第35回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成14年7月18日～19日

中谷文彦、田仲和宏、松本嘉寛、松延知哉、崎村陸、花田麻須大、李旭、坂本昭夫、松田秀一、岩本幸英  
8-Br-cAMP によるヒト線維肉腫細胞 HT1080 の浸潤能の抑制と Rho-FAK 経路の関与  
第35回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成14年7月18日～19日

花田麻須大、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、崎村陸、松延知哉、李旭、岩本幸英  
悪性線維性組織球腫における FAK のリン酸化の検討  
第35回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成14年7月18日～19日

川口謙一、小田義直、齋藤剛、田宮貞史、山元英崇、岩本幸英、恒吉正澄  
軟部平滑筋肉腫における p16 の免疫組織化学的および分子生物学的解析  
第35回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成14年7月18日～19日

松本嘉寛、田仲和宏、坂本昭夫、松田秀一、播広谷勝三、岩本幸英  
大腿骨に原発した孤立性骨リンパ管腫の一例  
第35回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成14年7月18日～19日

由浅充崇、前田健、坂本昭夫、齋藤太一、播広谷勝三、岩本幸英  
著明な骨軟部組織の反応性病変を伴った頸椎骨芽細胞腫の1例  
第35回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成14年7月18日～19日

小田義直、大石善丈、齋藤剛、内海健、岩本幸英、河野公俊、桑野信彦、恒吉正澄  
滑膜肉腫における YB-1 蛋白発現の免疫組織化学的検討  
第35回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成14年7月18日～19日

田仲和宏、高杉紳一郎、河野一郎、上島隆秀、松田秀一、播広谷勝三、坂本昭夫、岩本幸英  
膝蓋骨切除症例の歩行解析  
第35回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成14年7月18日～19日

岩本幸英  
悪性骨腫瘍の治療の進歩  
Orthopaedic Visual Anatomy フォーラム  
平成14年7月27日

松本嘉寛、田仲和宏、花田麻須大、中谷文彦、松延知哉、崎村陸、李旭、岡田貴充、岩本幸英  
腫瘍性骨破壊における VEGF-Fli-1-FAK 経路の関与  
第1回九州・癌と骨病変研究会  
平成14年9月7日

中谷文彦、田仲和宏、松本嘉寛、松延知哉、崎村陸、花田麻須大、李旭、岡田貴充、岩本幸英  
EWS-Fli1 による p21 遺伝子の発現調節  
第1回九州・癌と骨病変研究会  
平成14年9月7日

川口謙一、小田義直、中敬彦、岩本幸英、恒吉正澄  
中高年者の骨肉腫と骨悪性線維性組織球腫  
第1回九州・癌と骨病変研究会  
平成14年9月7日

齋藤剛、小田義直、川口謙一、高比良知也、  
山元英崇、田仲和宏、松田秀一、坂本昭夫、  
田宮貞史、岩本幸英、恒吉正澄  
紡錘形細胞型軟部肉腫における PTEN 遺伝子異常  
第61回 日本癌学会総会  
平成14年10月1日～3日

中谷文彦、田仲和宏、松本嘉寛、松延知哉、  
崎村陸、花田麻須大、李旭、岡田貴充、岩本幸英  
8-Br-cAMP によるヒト線維肉腫細胞 HTO80 の浸  
潤能の抑制と Rho-FAK 経路の関与  
第61回 日本癌学会総会  
平成14年10月1日～3日

崎村陸、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、  
松延知哉、花田麻須大、李旭、岩本幸英  
Ewing 肉腫におけるヒストン脱アセチル化酵素阻  
害剤の効果  
第61回 日本癌学会総会  
平成14年10月1日～3日

松本嘉寛、田仲和宏、花田麻須大、中谷文彦、  
松延知哉、崎村陸、李旭、岡田貴充、岩本幸英  
腫瘍性骨破壊における VEGF-Fli1-FAX 経路  
の関与  
第61回 日本癌学会総会  
平成14年10月1日～3日

花田麻須大、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、  
崎村陸、松延知哉、李旭、岡田貴充、岩本幸英  
悪性線維性組織球腫における FAX のリン酸化  
の検討  
第61回 日本癌学会総会  
平成14年10月1日～3日

川口謙一、小田義直、齋藤剛、山元英崇、  
田宮貞史、岩本幸英、恒吉正澄  
平滑筋肉腫における DAP kinase のプロモータ領  
域のメチル化とその意義  
第61回 日本癌学会総会  
平成14年10月1日～3日

松延知哉、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、  
崎村陸、花田麻須大、李旭、岩本幸英  
Ewing 肉腫における P27kip1 発現低下メカニズ  
ムの解析  
第61回 日本癌学会総会  
平成14年10月1日～3日

小田義直、高比良知也、川口謙一、山元英崇、  
田宮貞史、八反田洋一、田仲和宏、松田秀一、  
岩本幸英、恒吉正澄  
粘液型悪性線維性組織球腫および低悪性線維粘液  
肉腫における細胞周期関連蛋白の発現  
第61回 日本癌学会総会  
平成14年10月1日～3日

松延知哉、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、  
崎村陸、花田麻須大、岩本幸英  
p27kip1 による Ewing 肉腫の増殖抑制  
第40回 日本癌治療学会  
平成14年10月16日～18日

岩本幸英  
悪性骨腫瘍の治療の進歩  
愛知県整形外科医会学術講演会  
平成14年10月19日

矢野英寿、前田健、志田純一、細川哲、  
播谷勝三、岩本幸英  
傍脊柱に巨大な腫瘤を認めた von  
Recklinghausen 病の3症例  
第104回 西日本整形・災害外科学会  
平成14年11月16日～17日

松本嘉寛、田仲和宏、松田秀一、細川哲、  
播谷勝三、岩本幸英  
骨肉腫の術前化学療法効果判定における  
PET(Positron emission tomography)の有用性  
第104回 西日本整形・災害外科学会  
平成14年11月16日～17日

岩本幸英  
外来における骨軟部腫瘍診断のポイント  
第17回日本整形外科学会基礎学術集会  
平成14年10月11日～12日

岩本幸英  
冷凍保存同種骨移植の有用性  
第29回 日本低温医学会総会  
平成14年11月26日～27日

岩本幸英  
Ewing 肉腫の Biology  
第24回 大阪小児整形・骨軟部腫瘍研究会  
平成14年12月14日

Matsunobu T, Tanaka K, Matsumoto Y,  
Nakatani F, Sakimura R, Hanada M, Li Xu,  
Okada T, Iwamoto Y.  
Specific gene silencing of EWS-Fli1 by small  
double-stranded rna in Ewing's family tumor  
cells.  
The 49 th Annual Meeting of Orthopaedic  
Research Society, New Orleans, Feb.2-5,  
2003

Matsumoto Y, Tanaka K, Nakatani F,  
Sakimura R, Matsunobu T, Hanada M, Li Xu,  
Okada T, Iwamoto Y.  
Pathogenesis of osteoclastic bone  
destruction of giant cell tumor of bone –  
possible involvement of VEGF-FLT-1-FAK  
pathway.  
The 49 th Annual Meeting of Orthopaedic  
Research Society, New Orleans, Feb.2-5,  
2003

Sakimura R, Tanaka K, Matsumoto Y,  
Nakatani F, Matsunobu T, Hanada M, Li Xu,  
Okada T, Iwamoto Y.  
Histone deacetylase inhibitor suppress the  
function of EWS-Fli1 which deregulate  
histone acetylation in Ewing's family tumors.  
The 49 th Annual Meeting of Orthopaedic  
Research Society, New Orleans, Feb.2-5,  
2003

Hanada M, Tanaka K, Matsumoto Y,  
Nakatani F, Matsunobu T, Sakimur R, Li Xu,  
Okada T, Iwamoto Y.  
Phosphorylation of focal adhesion kinase is  
involved in motility and morphology of human  
fibrosarcoma cells.  
The 49 th Annual Meeting of Orthopaedic  
Research Society, New Orleans, LA, Feb.2-5,  
2003

岩本幸英  
骨軟部腫瘍：外来における診断のポイント  
第246回MOC会 平成15年1月27日

岩本幸英  
悪性骨腫瘍の治療の進歩  
佐賀県整形外科医会 平成15年2月8日

岩本幸英  
悪性骨腫瘍の治療の進歩  
和歌山整形外科セミナー  
平成15年2月16日

岩本幸英  
日常診療における骨軟部腫瘍診断のQ&A  
札幌 Orthopaedic seminar  
平成15年2月21日

中馬広一  
高度悪性非円形細胞肉腫に対する化学療法  
について  
第75回日本整形外科学会学術総会  
平成14年5月16日～19日

中馬広一  
悪性軟部腫瘍に対する放射線化学療法の効果  
について  
第40回日本癌治療学会  
平成14年10月16日～18日

上田孝文, 吉川秀樹 他  
骨・軟部肉腫におけるWT1 遺伝子発現  
第61回日本癌学会総会  
平成14年10月1日～3日

荒木信人  
高悪性度軟部腫瘍の治療戦略－問題点と対策－  
第40回日本癌治療学会  
平成14年10月16日

和田卓郎 他  
血管柄付き腓骨移植の適応（ワークショップ）  
第75回日本整形外科学会学術総会  
平成14年5月16日～19日

辻 英樹, 和田卓郎 他  
B7-1/Fas キメラ遺伝子導入によるマウス骨肉腫  
のアポトーシス誘導  
第17回日本整形外科学会基礎学術集会  
平成14年10月11日～12日

加谷光規, 和田卓郎 他  
骨肉腫患者における Concomitant Tumor  
Resistance—新しい治療方針としての Dormant  
Therapy の可能性—  
第 35 回 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成 14 年 7 月 18 日～19 日

平賀博明, 井須和男  
軟部悪性繊維性組織球腫の長期治療成績  
第 75 回日本整形外科学会学術総会  
平成 14 年 5 月 16 日～19 日

井須和男  
軟部悪性腫瘍に対する放射線療法の功罪  
第 75 回日本整形外科学会学術総会  
平成 14 年 5 月 16 日～19 日

松本誠一, 川口智義 他  
成人軟部肉腫に対する術後補助化学療法  
第 35 回日本整形外科学会・骨軟部腫瘍学術集会  
平成 14 年 7 月 18 日～19 日

松本誠一, 川口智義 他  
高悪性軟部肉腫の外科治療  
第 40 回日本癌治療学会総会  
平成 14 年 10 月 16 日

舘崎慎一郎  
悪性骨腫瘍に対する放射線治療の功罪  
第 75 回日本整形外科学会学術集会  
平成 14 年 5 月 16 日～19 日

石井猛, 舘崎慎一郎 他  
当院における脂肪肉腫長期治療成績  
第 75 回日本整形外科学会学術集会  
平成 14 年 5 月 16 日～19 日

石井猛, 舘崎慎一郎 他  
若年者悪性骨腫瘍患者に対するトータルケア  
第 35 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成 14 年 7 月 18 日～19 日

米本司, 舘崎慎一郎 他  
骨肉腫の長期生存者における結婚と生殖能.  
第 35 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成 14 年 7 月 18 日～19 日

高橋満・山田健志・吉田雅博 他  
成人小円型細胞肉腫に対する末梢血幹細胞移植併  
用大量化学療法  
第 35 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会  
平成 14 年 7 月 18 日～19 日



## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
分担研究報告書

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究

主任研究者 岩本 幸英 九州大学大学院医学研究院整形外科 教授  
分担研究者 田仲 和宏 九州大学医学部附属病院整形外科 助手

**研究要旨** 四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍は、円形細胞肉腫と非円形細胞肉腫に大別され、後者が大多数を占める。円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は証明されているが、非円形細胞肉腫に対しては世界的にも未だ標準治療が確立されていない。現在の高悪性度非円形細胞肉腫の治療の基本は外科的切除であるが、手術単独の10年生存率は約35%と低く、標準治療とは言い難い。術前・術後の化学療法が試みられているが、大規模比較試験によって有用性が証明された治療法は未だ存在しない。我が国では、進行例に対しては、最近 ADM+CPM+IFO 3 剤併用化学療法の第 II 相試験が行われたのみである。本研究は、四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍の大部分を占める非円形細胞肉腫に対する標準治療を確立することを目的とする。現時点でもっとも有効性が期待され実施可能と考えられる ADM+IFO 併用術前術後化学療法の有効性と安全性を第 II 相試験により評価し、十分な有効性と安全性が示された場合、手術単独療法とのランダム化第 III 相試験の実施を検討する。本研究により本疾患に対する標準治療を確立することは、国内のみならず世界的にも極めて意義深いと考えられる。

A. 研究目的

四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍は円形細胞肉腫と非円形細胞肉腫に大別され、後者が大多数を占める。非円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は未だ確定しておらず、外科的切除が治療の中心である。欧米における非円形細胞肉腫進行例に対する臨床試験により、アドリアマイシン(ADM)とイホマイド(IFO)は単剤での有効性が示された。他の薬剤はこの2剤よりも奏効性が劣っている。一方、補助化学療法に関しては有効性を示すデータに乏しいが、ADMを中心とした補助化学療法の臨床試験を集めたメタアナリシスの結果、IFOを含んでいない、薬剤強度が低いなどの問題はあるものの、予後を改善する可能性が示された。また、最近、エピルピシン(EPI)+IFO療法による術後化学療法の前予後改善効果が報告された。我が国においては、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対し、進行例に対する ADM+CPM+IFO の第 II 相試験が最近行われたのみである。整形外科領域の四肢原発の非円形細胞軟部肉腫における標準的治療法を確立する上で、手術と併用する有効な化学療法を確立することは極めて重要である。しかし、世界的にも四肢発生軟部肉腫に限った化学療法の臨床試験はほとんどない。また我が国においては、軟部腫瘍に対する補助化学療法の第 II 相試験が存在しておらず、第 III 相試験を行うための基礎が成

立していない。本研究の目的は、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準的治療法となりうる補助化学療法の有効性と安全性を第 II 相試験として評価し、手術単独との第 III 相試験に進める価値があるかどうかを判断することである。薬剤としては、現時点で有効性が最も期待でき、かつ骨肉腫に対して適応のある ADM+IFO 併用療法を用いる。具体的には、ADM+IFO を術前 3 コース、術後 2 コースの計 5 コース行い、プライマリーエンドポイントは奏効率として有効性を評価する。本研究によって、ADM+IFO 療法の有効性が認められれば第 III 相試験を経て、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準的治療法の確立が期待される。世界的にみても、補助化学療法の有効性を示す画期的な研究となり、世界標準となりうる可能性を秘めている。

B. 研究方法

**研究形式：**

多施設共同第 II 相臨床試験であり、プライマリーエンドポイントは奏効率、セカンダリーエンドポイントは2年無増悪生存割合および安全性とする。

**対象：**

1) 年齢 20~60 才、2) ECOG Performance Status 0-1、3) 四肢原発の軟部腫瘍、4) 生検病理診断にて非円形悪性軟部腫瘍（以下のいずれか；線維

肉腫、悪性線維性組織球腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫、神経肉腫、血管肉腫、多形型横紋筋肉腫、未分化肉腫)、5) 組織学的悪性度 Grade3 以上、6) 病巣が CT または MRI にて計測可能であり長径 5cm 以上、深部発生、7) 非再発転移例、8) 未治療例。

#### 化学療法スケジュール (計 5 コース) :

ADM 30 mg/m<sup>2</sup>/day (day 1-2)

IFO 2 g/m<sup>2</sup>/day (day 1-5)

以上を 3 週 1 コースとして術前 3 コース、術後 2 コースの計 5 コース実施する。

#### 外科的切除術 :

術前化学療法終了後、3 週以内に広範切除術を施行する。

#### 治療効果判定と治療の継続 :

RECIST に従い、術前化学療法中、1 方向計測にて 1 及び 3 コース後に評価する。術前化学療法中に増悪と判断された場合は化学療法を中止して外科的切除を行う。術前化学療法にて奏効 (CR/PR) が得られた場合は術後 2 コースの化学療法を行うが、効果が見られなかった場合はプロトコル治療を中止し、以後治療自由とする。

#### 統計学的考察と予定症例数 :

本研究の主たる目的は、本治療レジメンが、外科的切除単独との第 III 相試験を行うに足る有効性を示すかどうかを評価することであり、プライマリエンドポイントは奏効率、セカンダリエンドポイントは 2 年無増悪生存期間及び安全性とした。症例集積期間は 2 年間とし、登録終了 2 年後に最終解析を行う。安全性に関する中間解析については、登録症例が 30 例に達した時点で、有害事象による脱落が 6 例を越えていた場合は、本研究を中止するものとする。登録予定症例数はプライマリ・エンドポイントを用い、以下のように設定する。進行例に対しての薬剤強度の高くない化学療法による奏効率の点推定値は 30%程度であり、これら過去の試験では、化学療法が進行例に対してであるものの、生存には寄与しないことが示されている。したがって、閾値奏効率を 30%としてこれを上回ることを、手術単独療法と比較するランダム化比較試験を行う要件とし、期待奏効率は 45%に設定した。これらの設定の下では、 $\alpha=0.10$ 、 $\beta=0.90$  として、必要予定登録症例数は 68 例となる。参加予定施設は全国 26 施設であり、年間平均 2 例程度は各施設での集積は見込めるものとする。このうち同意を 7 割で得られると仮定すると、1 年に 36 例、2 年間で 70 例程度の症例が集積可能と考えられる。

#### 年次計画 :

平成 14 年度は実施計画書作成、研究体制整備を行ったため、今後の年次計画としては、平成 15 年度 ; 症例集積、モニタリング、平成 16 年度 ; 登録完遂、結果解析、第 III 相試験の準備開始、とする。

#### (倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) プロトコルの IRB 承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。
- 2) 全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、プライバシー保護を厳守する。
- 4) 研究の第三者的監視 : 本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

#### C. 結果

本研究では、四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍の大部分を占める非円形細胞肉腫に対する標準治療を確立することを目的としている。高悪性度軟部肉腫に対する化学療法の臨床研究を中心に据えており、平成 14 年度は実施計画書作成、研究体制整備を行った。すでに骨軟部悪性腫瘍の治療を実施している主要な 26 施設による全国規模の研究組織が整い、JCOG と討論を重ね臨床研究プロトコルを作成した。今後の年次計画としては、平成 15 年度 ; 症例集積、モニタリング、平成 16 年度 ; 登録完遂、結果解析、第 III 相試験の準備開始、を予定している。

#### D. 考察

本研究は、四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍の大部分を占める非円形細胞肉腫に対する標準治療を確立することを目的とする。現時点でもっとも有効性が期待され実施可能と考えられる ADM + IFO 併用術前術後化学療法の有効性と安全性を第 II 相試験により評価し、十分な有効性と安全性が示された場合、手術単独療法とのランダム化第 III 相試験の実施を検討する。四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍は、円形細胞肉腫と非円形細胞肉腫に大別され、後者が大多数を占める。円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は証明されているが、非円形細胞肉腫に対しては世界的にも未だ標準治療

が確立されていない。現在の高悪性度非円形細胞肉腫の治療の基本は外科的切除であるが、切除単独の10年生存率は約35%と低く、標準治療とは言い難い。術前・術後の化学療法が試みられているが、大規模比較試験によって有用性が証明された治療法は未だ存在しない。国内年間新患者数が約450例と、他がん種と比較して稀な疾患であることもあり、特に我が国では本疾患に対する臨床試験は少ない。切除不能の進行例に対しては、最近ADM+CPM+IFO3剤併用化学療法の第II相試験が行われたが、本研究で対象とする切除可能な症例に対する集学的治療の国内臨床試験は皆無である。本研究により本疾患に対する標準治療を確立することは、国内のみならず世界的にも極めて意義深いと考えられる。

#### E. 結論

四肢に発生する高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準治療を確立することを目的とし、現時点でもっとも有効性が期待され実施可能と考えられるADM+IFO併用術前術後化学療法の有効性と安全性を検討する第II相試験を計画した。平成14年度は実施計画書作成、研究体制整備を行い、全国26施設による研究組織を整えた。JCOGと討論を重ね臨床研究プロトコルを作成した。今後は、症例集積、モニタリング及び結果解析、第III相試験の準備開始、を行っていく。本研究によって、ADM+IFO療法の有効性が認められれば第III相試験を経て、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準的治療法の確立が期待される。世界的にみても、補助化学療法の有効性を示す画期的な研究となり、世界標準となりうる可能性を秘めている。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Saito T, Iwamoto Y, et al.

Matrix metalloproteinase-2 expression correlates with morphological and immunohistochemical epithelial characters in synovial sarcoma.

Histopathology, 40: 279-285, 2002

Saito T, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.

APC mutations in synovial sarcoma.

J. Pathol., 196: 445-449, 2002

Saito T, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.

Possible association between higher  $\beta$ -catenin mRNA expression and mutated  $\beta$ -catenin in sporadic desmoid tumors: Real-time semiquantitative assay by TaqMan PCR. Laboratory Invest., 82: 97-103, 2002

Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.

Calponin and h-caldesmon expression in atypical fibroxanthoma and superficial leiomyosarcoma.

Virchows. Arch., 440: 404-409, 2002

Itokawa T, Iwamoto Y, et al.

Antiangiogenic effect by SU5416 is partly attributable to inhibition of Flt-1 receptor signaling. Molecular Cancer Therapeutics, 1: 295-302, 2002

Matsumoto Y, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.

Possible involvement of the vascular endothelial growth factor-Flt-1-Focal adhesion kinase pathway in chemotaxis and the cell proliferation of osteoclast precursor cells in arthritic joints.

J. Immunology, 168: 5824-5831, 2002

Sakamoto A, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.

Vascular compression caused by solitary osteochondroma: useful diagnostic methods of magnetic resonance angiography and Doppler ultrasonography.

J. Orthop. Sci., 7: 439-443, 2002

Tanaka K, Iwamoto Y, et al.

High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transfusion after conventional chemotherapy for patients with high-risk Ewing's tumors.

J. Orthop. Sci., 7: 477-482, 2002

Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.

$\beta$ -catenin accumulation and gene mutation in Exon 3 in dedifferentiated liposarcoma and malignant fibrous histiocytoma. Arch Pathol. Lab. Med., 126: 1071-1078, 2002