

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15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岩本 幸英

平成16(2004)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 19
主任研究者 岩本 幸英
分担研究者 田仲 和宏
2. 悪性軟部腫瘍に対する当科の成績と治療戦略の標準化に関する研究 28
分担研究者 中馬 広一
3. 成人軟部肉腫の初診時M1 症例における化学療法に関する研究 32
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 35
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 37
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画像診断法の確立に関する研究 39
分担研究者 戸口田 淳也
7. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する画像診断法の確立に関する研究 42
分担研究者 荒木 信人
8. 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 43
分担研究者 吉田 行弘
9. 高悪性度軟部肉腫に対する腫瘍特異的免疫療法の開発に関する研究 44
分担研究者 和田 卓郎
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 46
分担研究者 井須 和男
11. 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 48
分担研究者 川口 智義
12. 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（第2報） 50
分担研究者 舘崎 慎一郎
13. 骨軟部肉腫手術不能症例の動注療法に関する研究 52
分担研究者 高橋 満

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 55

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。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かつ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2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3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、肉腫の薬剤耐性機構の解明を目的とし、ADMに対する各種の耐性肉腫細胞株を樹立した。これらの細胞株による解析の結果、MDR1等の多剤耐性遺伝子の発現亢進が、耐性獲得の一因であることが示唆された。また、各施設における軟部肉腫の治療成績および手術不能例、進行例、初診時M1症例の予後についても検討を加えた。CGH法による染色体不安定性の解析は、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FGF18、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

田仲 和宏

九州大学病院整形外科助手

中馬 広一

国立がんセンター中央病院骨、軟骨組織科医長

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

岡山大学整形外科教授

戸口田 淳也

京都大学再生医科学研究所組織再生応用分野教授

荒木 信人

大阪府立成人病センター整形外科部長

吉田 行弘

日本大学医学部整形外科助教授

和田 卓郎

札幌医科大学整形外科助教授

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

県立静岡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つたものの、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2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2相試験として評価し、手術単独との第3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3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や、手術不能例、進行例、初診時 M1 症例の予後についても解析を行った。

一方、非円形細胞肉腫は化学療法感受性がさほど高くないという根本的問題もあり、近い将来における肉腫に有効な新規薬剤の出現が期待できない現状においては、既存の抗癌剤に対する耐性克服の方策を講じなければ、劇的な生命予後改善効果は得られないと考えられる。そこで、将来のさらなる高悪性度骨軟部肉腫の治療成績向上に向けて、この観点からの基礎的研究を行う必要があり、肉腫の薬剤耐性機序の解明とその克服に関する研究も実施していく。また、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 Ifosfamide, Adriamycin による補助化学療法の第2相臨床試験
研究形式: 多施設共同第2相臨床試験であり、プライマリエンドポイントは奏効割合、セカンダリエンドポイントは2年無増悪生存割合、無増悪生存期間、全生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、心毒性発生割合、脳症発生割

合および手術合併症発生割合とする。

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) 切開生検サンプルを用いた病理診断にて非円形細胞軟部肉腫 (WHO 分類の以下のいずれか; 悪性線維性組織球腫、線維肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫、多形型横紋筋肉腫、未分化肉腫)、5) FNCLCC system で組織学的悪性度 Grade3、6) AJCC 病期分類で Stage III (T2bN0M0)、7) MRI での評価可能病変を有する、8) 切除可能、9) 未治療例かつ他の癌種に対し化学療法・放射線療法の既往がない。

化学療法スケジュール (計5コース):

ADM 30 mg/m²/day (day 1-2)、IFO 2 g/m²/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。

手術療法:

術前化学療法終了後、3コース目の化学療法開始日より5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:

術前化学療法3コース終了後 MRI を撮影し、2方向計測にて評価する。術前化学療法中に臨床的に増悪と判断された場合は、化学療法を中止して切除を行う。手術後の切除縁評価にて十分な切除縁が得られていないと判断される場合は、術後化学療法の終了後に各施設の判断により放射線療法を実施してもよい。治療終了例は再発を認めるまで追加治療を行わず経過を観察する。治療中止例の後治療は自由とする。

統計学的考察と予定症例数:

本研究の主たる目的は、本治療レジメンが手術単独との第2相臨床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る。プライマリエンドポイントは奏効割合、セカンダリエンドポイントは、2年無増悪生存割合、無増悪生存期間、全生存期間および安全性である。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。登録予定症例数は75例である。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。従って、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、 $\alpha=0.10$ 、 $\beta=0.10$ として、SWOG の2 stage design を用い、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35～37例、2年間で70例以上の症例が集積可能と考えられる。

(倫理面への配慮)

本研究では、各施設において患者に対するインフォームドコンセントを確実にし、患者情報の管理を徹底するなど、倫理面に十分に配慮し研究を遂行する。

即ち、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：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。

肉腫の薬剤耐性機序の解明とその克服に関する研究

各種肉腫細胞株に対して、低濃度の ADM を投与した環境下での継代を行い、ADM 耐性株を樹立し、これらの耐性細胞が IFO や VP16 等の他の薬剤に対し、交差耐性を示すか否かを検討した。

薬剤耐性機序として、MDR1 や MRP1、CMOAT 等の薬剤耐性関連遺伝子の発現を調べた。

軟部肉腫治療成績の解析

分担研究者施設にて診断、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、手術不能例に対する動注療法、初診時転移例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のガイドライン作成を目的に、高悪性度骨軟部肉腫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

悪性末梢神経鞘腫瘍、滑膜肉腫、脂肪肉腫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は、マイクロアレイ CGH 法を追加し、変異遺伝子の特定を行った。

滑膜肉腫における FGF18 発現の意義と分子標的治療の開発

滑膜肉腫において特異的に発現していることが遺伝子発現プロファイリングによって確認されている FGF18 の意義について検討した。また、FGF18 受容体の阻害による効果についても検討した。

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合成した。このペプチド SS393 による滑膜肉腫細胞の特異的傷害作用を確認した。SS393 のアミノ酸を改変したペプチドによる、より有効性の高い腫瘍ワクチンの開発を試みた。

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 Ifosfamide, Adriamycin による補助化学療法の第2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、平成 15 年度はフルプロトコール作成、JCOG 審査委員会での審査を行った。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。今年度中には各施設での IRB 審査を経て、症例登録が開始される見込みである。今後の年次計画としては、平成 16 年度；症例集積、モニタリング、中間解析、平成 17 年度；登録完遂、結果解析、第 3 相試験の準備開始、を予定している。

肉腫の薬剤耐性機序の解明とその克服に関する研究

ADM を段階的に増量し長期間継代することにより、線維肉腫をはじめ、骨肉腫、ユーイング肉腫等の耐性株作成に成功した。これらの ADM 耐性株は、IFO や VP16 等にも交差耐性を示した。さらに、MDR1 や MRP1 の発現亢進が見られ、これが薬剤耐性の原因の一つと考えられた。

軟部肉腫治療成績の解析

非円形細胞軟部肉腫に対して、EPI と IFO の併用療法による効果について検討した。9 例の転移を有する進行例での成績は、奏効率が 33% であり、死亡例 6 例の生存期間中央値は 345 日であった。MAID の治療歴を有する症例にも奏効しており、IFO を含むレジメンの有効性が確認された。一方、13 例に施行した MAID レジメンの奏効率は 23% であった。初診時から転移を有する症例の予後は極めて不良であるが、28 例の初診時 M1 症例の予後について解析した。化学療法を実施した症例の 2 年生存率は 45%、非実施症例では 37% であったが、有意差は認められなかった。化学療法群での検討では、化学療法が奏効した場合は、奏効しない場合に比べて 2 年生存率は有意に改善されていた。奏効性の高い化学療法レジメンの開発が重要であることが示唆された。また、手術不能の骨軟部肉腫 11 例に対して CDBCA を用いた動注療法を施行した結果、2 年生存率 64%、5 年生存率 38% であった。手術不能例に対する動注療法の効果が認められ、生命予後改善に関する有用性が示唆された。滑膜肉腫における画像診断上の特徴を検討した結果、囊腫を伴う多房性の境界明瞭な腫瘤壁と内部の隔壁構造が特徴的であった。このような MRI T2 強調画像における triple signal intensity を呈する腫瘤は、滑膜肉腫である可能性が高いと考えられた。また、代表的悪性軟部肉腫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。単変量解析では年齢 70 才以上 ($p=0.0098$)、切除縁不十分 ($p=0.0158$)、局所再発

有り ($p=0.0074$)、血管侵襲あり ($p=0.0028$) が、多変量解析では血管侵襲あり ($p=0.039$) が、遠隔転移出現の有意なリスクファクターであった。相対危険度は 3.277 であり、血管侵襲のある症例は無い症例に比較して転移を生じる危険性が約 3.3 倍であることが判明した。

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。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るものの、高悪性非円形細胞軟部肉腫についてもこの原則で局所再発を認めた例はない。

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

悪性末梢神経鞘腫瘍 8 例中、高頻度に変異が認められた 5 例にマイクロアレイ CGH を実施した。EGFR、CDK6、MSH2、KCNK1、DDX15、DAB2、LAMA3 の gain と、EGR1、CDH1、CTSBB、GATA3、GLTSCR2、SULT2A1 の loss が認められた。滑膜肉腫 14 例では 10 例に変異が認められ、平均変異数、high-level gain 数共に monophasic に多かった。3 個以上の変異を有する症例は、有意に予後不良であった。また、マイクロアレイ CGH により、EGFR、PDGFRA、FGFR1、HRAS、SAS、MDM2 の変異が認められた。EGFR、FGFR1、SAS、MDM2 等の gain は monophasic にのみ認められた。脂肪肉腫では 15 例中 14 例に変異が認められた。Gain の方が loss よりも多かった。再発腫瘍は (平均変異数 6.1)、原発腫瘍 (2.2) よりも高度な変異を示した。

滑膜肉腫における FGF18 発現の意義と分子標的治療の開発

遺伝子発現プロファイリングより、滑膜肉腫特異的遺伝子として単離された FGF18 の腫瘍細胞増殖に対する作用に関して培養滑膜肉腫細胞を用いて検討した。滑膜肉腫細胞はリガンド及び受容体の双方を発現しており、自己分泌機構の存在が伺われた。受容体阻害剤の添加により、濃度依存性に増殖は阻害され、その腫瘍増殖抑制効果は in vivo においても観察された。遺伝子導入による強制発

現により増殖能は亢進し、逆に siRNA による発現阻害により低下した。FGF18 添加により、MAP キナーゼ系のうち ERK のリン酸化が特異的に亢進し、受容体阻害剤により、この亢進は阻害された。

滑膜肉腫に対する腫瘍抗原特異的免疫療法

SYT-SSX 由来ペプチド SS393 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。SS393 ペプチドの 9 番目のアミノ酸残基をリジン (K) からイソロイシン (I)、ロイシン (L)、フェニルアラニン (F)、トリプトファン (W) に改変し、4 種の改変ペプチドを作製し、それぞれを K9I、K9L、K9F、K9W ペプチドと名づけた。4 種の改変ペプチドの中では、K9I が HLA-A24 に対して最も高い結合親和性を示し、SS393 の 4 倍であった。K9I 刺激時には SS393 刺激時に比べ、患者由来の CTL は滑膜肉腫細胞株に対し約 4 倍高い傷害活性を示した。この効果は滑膜肉腫に特異的で他の細胞株を傷害しなかった。

WT1 遺伝子産物を標的とした腫瘍特異的免疫療法

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。また、52 例の軟部肉腫における WT1 遺伝子発現レベルと各種臨床的予後因子、生存率との相関を多変量解析を用いて調べた結果、WT1 遺伝子発現レベルは軟部肉腫における独立した生命予後予測因子であることが判明した。

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 2 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 3 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効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 2 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。

肉腫の薬剤耐性機序の解明に関する研究では、今回樹立した肉腫での ADM 耐性株は、IFO や VP16 等、骨軟部腫瘍治療に頻用される抗癌剤にも交差耐性を示した。薬剤耐性関連遺伝子の発現検索では、MDR1 や MRP1 の発現亢進が見られ、これが多剤耐性の原因の一つと考えられ、他の癌腫の耐性機序と共通のメカニズムが存在すると考えられた。今後は、これらの耐性細胞を用い、薬剤耐性の肉腫にも有効な分子標的治療法を開発していく予定である。また、手術不能例や初診時転移を有する症例など、進行例に対しても、抗癌剤注などの工夫を行うことで予後を改善できる可能性が示唆され、症例数を増やした多施設での臨床研究を行う必要性があると考えられた。

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、各腫瘍にいくつかの特徴的な、遺伝子・染色体変異が認められた。悪性末梢神経鞘腫瘍における変異は他の腫瘍より高頻度に出現し、DAB2 と EGFR の gain や、CDH1 の loss が好発していた。滑膜肉腫では、monophasic は biphasic よりも遺伝子・染色体変異の点から不安定で、PDGFRA、EGFR、FGFR1、SAS、MDM2 等の gain が高頻度に出現することが特徴であった。脂肪肉腫と MPNST では、予後因子は不明であったが、滑膜肉腫では、変異数と数個の gain が予後と関係あった。CGH 法を用いた解析の有用性が示された。

滑膜肉腫特異的遺伝子としての FGF18 の意義に関しては、今回の解析結果から、滑膜肉腫では FGF18 の自己分泌機構が受容体から ERK のリン酸化を介して増殖に促進的に作用していることが判明した。FGF 受容体阻害剤が滑膜肉腫に対する新規治療法となる可能性を示唆する結果と考えられた。

滑膜肉腫に対する改変ペプチド K9I は SS393 に比

べ、HLA-A24 分子に高い結合親和性を有していた。同時に滑膜肉腫細胞株に対する CTL 誘導能にも優れていた。しかし、K9I は生体には存在しない合成ペプチドであり、自己正常細胞に対する細胞障害活性を惹起する、あるいは腫瘍にする免疫原性を変化させる危険性が懸念される。臨床応用に際しては、この点に関する検討が必要と考えられた。

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 T 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骨軟部悪性腫瘍に対する腫瘍特異的免疫療法の開発を進める予定である。

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 2 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、平成 15 年度はフルプロトコール作成、JCOG 審査委員会での審査を行った。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。今年度中には各施設での IRB 審査を経て、症例登録が開始される見込みである。今後は、症例集積、モニタリング及び結果解析、第 3 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 3 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。非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法の奏効率はさほど高くないことが問題であるが、この原因として、MDR1 をはじめとする多剤耐性関連遺伝子の発現が関与していると考えられた。また、CGH 法による染色体不安定性の解析は、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 FGF18、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

Ide Y, Iwamoto Y, et al.

Characterization of the genomic structure and expression of the mouse Apex2 gene.

Genomics, 81: 47-57, 2003

Oda Y, Iwamoto Y, et al.

Nuclear expression of Y box-binding protein-1 correlates with P-glycoprotein and topoisomerase II- α expression, and poor prognosis in synovial sarcoma.

J. Pathol., 199: 251-258, 2003

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

Nakatani F, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.

Identification of p21(WA1/CIP1) as a direct target of EWS-Flil oncogenic fusion protein.

J. Biol. Chem., 278(17): 15105-15115, 2003

Saito T, Iwamoto Y, et al.

Possible association between Tumor-suppressor gene mutations and hMSH2/hMLH1 inactivation in alveolar soft part sarcoma.

Human Pathol., 34(9): 841-849, 2003

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

Altered expression of cell cycle regulators in myxofibrosarcoma, with special emphasis on their prognostic implications.

Human Pathology, 34(10): 1035-1042, 2003

Kawaguchi K, Iwamoto Y, et al.

Mechanisms of inactivation of the P16 INK4a gene in leiomyosarcoma of soft tissue: decreased p16 expression correlates with promoter methylation and poor prognosis.

J. Pathol., 201: 487-495, 2003

Naka T, Iwamoto Y, et al.
Skull base and nonskull base chordomas.
Cancer, 98(9): 1935-1941, 2003

Matsunobu T, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.
The prognostic and therapeutic relevance of
p27kipl in Ewing's family tumors.
Clin. Cancer Res., in press

Saito T, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.
PTEN/MMAC1 gene mutation is a rare event in soft
tissue sarcomas without specific balanced
translocations. Int. J. Cancer, in press

岩本幸英
特集 股関節周囲悪性腫瘍に対する患肢温存手術
一切除の分類、再建法、問題点一、
骨・関節・靭帯, 16(4): 333-337, 2003

松本嘉寛、田仲和宏、岩本幸英 他
悪性骨・軟部腫瘍の化学療法 化学療法の領域
最新のがん化学療法, 19: 209-215, 2003

岩本幸英
Ewing 肉腫治療の現状と分子標的治療の可能性
Pharmacia Scope, 42: 22-23, 2003

岩本幸英
手指の腫瘍
Ortho Community, 7: 10-12, 2003

岩本幸英
卒後研修講座 Ewing 肉腫のバイオロジー
整形外科, 54(7): 833-843, 2003

播広谷勝三、松本嘉寛、岩本幸英
骨・軟骨腫瘍における決断分析
整形外科, 54(8): 935-940, 2003

岩本幸英
permeated pattern (浸潤像) を示す悪性骨腫瘍
Ortho Community, 8: 10-12, 2003

播広谷勝三、岩本幸英
腫瘍性病変
Orthopaedics, 16(11): 53-63, 2003

田仲和宏、岩本幸英
高悪性度骨軟部腫瘍の標準治療は何か
血液・腫瘍科, 47(4): 372-378, 2003

中谷文彦、田仲和宏、岩本幸英 (分担執筆)
骨・軟部腫瘍の融合遺伝子と発症機構
EWS-Flil 融合遺伝子を中心に
別冊整形外科 43 骨・軟部腫瘍の診断と治療,
中村孝志 (編集), pp 2-6, 南江堂, 東京, 2003

松本嘉寛、田仲和宏、岩本幸英 他 (分担執筆)
悪性骨・軟部腫瘍における間質金属プロテイン
ナーゼ (MMF) の働き
別冊整形外科 43 骨・軟部腫瘍の診断と治療,
中村孝志 (編集), pp 49-53, 南江堂, 東京, 2003

松延知哉、田仲和宏、岩本幸英 (分担執筆)
骨原発 Ewing 肉腫の化学療法とその成績
別冊整形外科 43 骨・軟部腫瘍の診断と治療,
中村孝志 (編集), pp 94-99, 南江堂, 東京, 2003

田仲和宏、岩本幸英 (分担執筆)
末梢血管細胞移植術の適応と成績
別冊整形外科 43 骨・軟部腫瘍の診断と治療,
中村孝志 (編集), pp 213-217, 南江堂, 東京, 2003

岩本幸英
骨肉腫
今日の小児治療指針 第13版, 大関武彦、古川漸、
横田俊一郎 (編集), pp556-557, 医学書院, 2003

岩本幸英
骨・軟部腫瘍の診断と治療 先端医療シリーズ 22
整形外科 整形外科の最新医療 平澤泰介,
井上一, 高岡邦夫, 他 (編集),
pp302-305, 先端医療技術研究所, 2003

播広谷勝三、岩本幸英 (分担執筆)
仙骨・脊索腫の手術
新 OS NOW 新世代の整形外科手術, No. 19,
骨盤手術の最新手技 -腫瘍, 外傷, 股関節症など,
岩本幸英、他 (編),
pp34-39, メジカルビュー社, 東京, 2003

岩本幸英

画像診断、読影法、骨、関節、軟部組織の読影法の基本、骨腫瘍の鑑別の基本
ゴールドスタンダード整形外科 診断・検査・
画像診断、長野昭、岩本幸英(編)、pp303-322、
南江堂、東京、2003

岩本幸英

悪性骨・軟部腫瘍の化学療法
今日の整形外科治療指針、二ノ宮節夫、富士川恭
輔、越智隆弘、国分正一、岩谷力(編)、
pp198-201、南江堂、東京、2004

Hiroshi Moritake, Sachiyo Kamimura, Kensuke Akiyoshi, Yoshihisa Nagatoshi, Hirokazu Chuman, and Jun Okamura. Prognostic significance of elevated lactate dehydrogenase and creatine kinase in patients with rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 40: 187-197, 2003.

Umio Yamaguchi, Tadashi Hasegawa, Takanori Hirose, Kazunori Fugo, Tomoko Mitsuhashi, Michio Shimizu, Akira Kawai, Yasumasa Ito, Hirokazu Chuman, Yasuo Beppu: Sclerosing perineurioma: a clinicopathological study of five cases and diagnostic utility of immunohistochemical staining for GLUT1. *Virchows Arch* 443:159-163, 2003.

U Yamaguchi, T Hasegawa, T Hirose, H Chuman, A Kawai, Y Ito, Y Beppu: Low grade malignant peripheral nerve sheath tumour: varied cytological and histological patterns. *J Clin Pathol* 56(11): 826-830, 2003.

中馬広一. 悪性線維性組織球腫.

Jpn. J Cancer Chemother 30(5): 626-633, 2003.

川井章、別府保男、中馬広一、船越修、遠藤裕介. 歩行解析から見た下肢悪性軟部腫瘍広範切除術の機能的予後. *関節外科* 22: 196-203, 2003

中馬広一 骨盤内の軟部悪性腫瘍の手術: OS now. 19
骨盤手術の最新手技—腫瘍、外傷、股関節症など:
(岩本幸英他編): メジカルビュー社 45-55, 2003

中馬広一. 悪性骨・軟部腫瘍の治療.

臨床腫瘍学 日本臨床腫瘍学会編
癌と化学療法社 842-860, 2003.

Kasai Y, Uchida A, et al. Superelastic Ti-Ni alloy wire intramedullary nails for metastatic femoral pathologic fracture: A case report. *J Surg Oncol* 83:123-127 2003

Nakazokra S, Uchida A, et al. Case report: Chondromyxoid fibroma arising at the clavicular diaphysis. *Anticancer Res* 23:3517-3522 2003

Iida K, Uchida A, et al. Effect of retinoblastoma tumor suppressor gene expression on chemosensitivity of human osteosarcoma cell line *Oncology Rep* 10:1961-1965 2003

Nakamura T, Uchida A, et al. Case report: Recurrence of soft tissue MFH in bone due to minute intravenous tumor emboli detected by MRI *Oncology Rep* 10:1957-1960 2003

Okamura N, Uchida A, et al. Case report: Case of clear cell sarcoma surviving with the primary lesion for 20 years after resection of a metastatic lymph node. *Anticancer Res* 23:4197-4204

Nishimoto K, Uchida A, et al. Surrounding muscle edema detected by MRI is valuable for diagnosis of intramuscular myxoma. *Oncology Rep* 11:143-148 2004

Imai Y, Uchida A, et al. A case of a large dermatofibrosarcoma protuberans successfully treated with radiofrequency ablation and transcatheter arterial embolization. *J Dermatology* 31:42-46 2004

名井陽、内田淳正 他
術中体外放射線照射自家骨移植法
別冊整形外科 43: 152-157, 2003

Ueda T, Oji Y, Naka N, Nakano Y, Takahashi E, Koga S, Asada M, Ikeba A, Nakatsuka S, Abeno S, Hoson N, Tomita Y, Aozasa K, Tamai N, Myoui A, Yoshikawa H, Sugiyama H: Overexpression of the Wilms' tumor gene WT1 in human bone and soft-tissue sarcomas. *Cancer Sci*, 94:271-276, 2003.

Yamamura H, Yoshikawa H, Takahashi K: Aberrant methylation and silencing of the calponin gene in human sarcoma cells. *Anticancer Res*, 23:107-114, 2003.

Miyaji T, Nakase T, Onuma E, Sato K, Myoui A, Tomita T, Joyama S, Ariga K, Hashimoto J, Ueda T, Yoshikawa H: Monoclonal antibody to parathyroid hormone-related protein induces differentiation and apoptosis of chondrosarcoma cells. *Cancer Letters*, 199:147-55, 2003.

Ishii T, Ueda T, Myoui A, Tamai N, Hosono N, Yoshikawa H: Unusual skeletal metastases from myxoid liposarcoma only detectable by MR imaging. *Eur Radiol*, 13: L185-L191, 2003.

Nakanishi H, Araki N, Sawai Y, Kudawara I, Mano M, Ishiguro S, Ueda T, Yoshikawa H: Cystic synovial sarcomas: imaging features with clinical and histopathologic correlation. *Skeletal Radiol*, 32:701-707, 2003.

Morimoto Y, Ozaki T, Inoue H, et al. Single Nucleotide Polymorphism in Fibroblast Growth Factor Receptor 4 at Codon 388 is Associated with Prognosis in high-grade Soft Tissue Sarcomas. *Cancer* 2003; 98:2245-50.

Morimoto Y, Ozaki T, Inoue H, et al. Splicing isoform of SYT-SSX fusion protein accelerates transcriptional activity and cell proliferation. *Cancer Letter* 2003; 199: 35-43.

Ohata N, Ozaki T, Kunisada T, Morimoto Y, Inoue H. Extended total sacrectomy for sacral tumor. *Spine* (in press)

Umehara N, Ozaki T, Inoue H, et al. Influence of telomerase activity on bone and soft-tissue tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004 (in press).

戸口田淳也、長山聡、中村祐輔
軟部肉腫の遺伝子発現プロファイリング。
骨・関節・靭帯 16 : 375-378, 2003.

長山聡、戸口田淳也 他
cDNA マイクロアレイ遺伝子発現解析による軟部肉腫分類の試み. 84-88 (中村孝志編、別冊整形外科 No. 43 骨・軟部腫瘍の診断と治療、南光堂、東京)、2003

戸口田淳也 他
疾患研究の新たな展開と臨床応用－基礎研究は本当に臨床に還元できるのか？Ⅱ. 腫瘍 2. ゲノムからのアプローチ. 整形外科, 54 : 111-8, 2003.

Nakanishi H, Araki N, et al., Cystic synovial sarcomas: imaging features with clinical and histopathologic correlation. *Skeletal Radiol*. 2003 Dec;32(12):701-7. Epub 2003 Oct 15.

Kawaguchi S, Araki N, et al., Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a Multi-Institutional Study of 42 Cases in Japan. *Cancer* 97: 1285-1292, 2003.

名越智, 和田卓郎
腸骨の悪性骨腫瘍に対する手術. 岩本幸英編, 新 OS NOW 19, 10-17, 2003

名越智, 和田卓郎, 他
股関節周囲悪性骨腫瘍切除後の血管柄付き腓骨移植術による股関節固定・骨盤輪再建術の成績.
骨・関節・靭帯 16 : 369-373, 2003

寺島嘉紀, 和田卓郎, 他
動脈瘤様骨嚢腫との鑑別が困難であった大腿骨骨肉腫の1例. 整形外科 54 : 1297-1300, 2003

田中香織, 和田卓郎, 他
Microsatellite instability と p53 遺伝子異常を伴う骨肉腫を発症した両眼摘出後の両側性網膜芽細胞腫の1例. 小児がん 40 : 68-71

高畑成雄, 和田卓郎, 他
体幹・近位骨に多発性に発生した Massive osteolysis の1例. 北海道整災外 45 : 13-16, 2003

和田卓郎. 連載「疾患研究の新たな展開と臨床応用」腫瘍—免疫学的アプローチ—.
整形外科 54: 351-358, 2003

Tsunemi T, Wada T, et al.
Postoperative progression of pulmonary metastasis in osteosarcoma.
Clin Orthop 407: 159-166, 2003

Watanabe G, Wada T, et al.
Induction of tenascin-C by tumor-specific EWS-ETS fusion genes.
Genes Chromosomes Cancer; 36:224-232, 2003

Tsuji H, Wada T, et al.
Concurrent induction of T-cell activation and apoptosis of osteosarcoma cells by adenovirus-mediated B7-1/Fas chimeric gene transfer. Cancer Gene Ther. 10: 717-25, 2003.

Kaya M, Wada T, et al
Presence of concomitant tumor resistance in patients with osteosarcoma- a clue to new therapeutic strategy for osteosarcoma.
J Bone Joint Surg (Br), in press

Nabeta Y, Wada T, et al.
Recognition by cellular and humoral autologous immunity in a human osteosarcoma cell line.
J Orthop Sci. 8: 554-9, 2003.

川口智義 他
四肢悪性腫瘍の診断に際してMRIが果たす役割(特に治療的診断について)
J.MIOS. 27:53-63, 2003

谷澤泰介、川口智義 他
骨肉腫における術前画像効果判定の対比および切除線縮小の可能性の検討
別冊整形外科 43:177-180, 2003

Yonemoto T, Tatzaki S, et al
Marriage and fertility in long-term survivors of high grade osteosarcoma.
Am J Clin Oncol, 26: 513-516, 2003.

Yonemoto T, Tatzaki S, et al
Longterm survival after surgical removal of solitary brain metastasis from osteosarcoma.
Int J Clin Oncol, 8: 340-342, 2003.

米本司, 舘崎慎一郎, 他
骨腫瘍切除後の人工関節によらない下肢機能の再建: 回転形成術について.
別冊整形外科, 43: 124-129, 2003.

萩原洋子, 舘崎慎一郎, 他
患肢温存拡大骨盤半截術を施行した腸骨骨肉腫の1例. 整形外科, 54: 1283-1287, 2003.

高橋 満・片桐浩久・浜名俊彰
転移性脊椎腫瘍に対する放射線治療の適応とその成績
臨床整形外科 38 (6) 755-61, 2003

片桐浩久・高橋 満・高木辰哉
転移性骨腫瘍に対する治療体系—原発巣検索手順と予後予測に対する戦略—
関節外科 22 46-54 2003

2. 学会発表

Matsunobu T, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Sakimura R, Hanada M, Li Xu, Okada T, Iwamoto Y.
Specific gene silencing of EWS-Flil1 by small double-stranded rna in Ewing's family tumor cells.
The 49 th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society, New Orleans, LA, 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, LA, 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-Flil1 which deregulate histone acetylation in Ewing's family tumors.
The 49 th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society, New Orleans, LA, 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

Nakatani F, Tanaka K, Matsumoto Y, Matsunobu, T, Sakimura R, Matsuda S, Iwamoto Y Mechanism of p21 downregulation by EWS-Flil1 fusion protein.

The 70th Annual Meeting of American Academy of Orthopaedic Surgeons, New Orleans, LA, Feb.5-8, 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 5th Pan pacific Connective Tissue Societies Symposium, Ube, Yamaguchi, June 3-7, 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 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春季研修会平成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 2003
平成15年2月21日

岩本幸英

悪性骨腫瘍の治療 その現況と展望
第26回日本医学会総会 平成15年4月5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
原発性悪性骨軟部腫瘍切除不能例に対する治療
第76回日本整形外科学会学術集会
平成15年5月22日～25日

松本嘉寛、田仲和宏、松田秀一、細川哲、播広谷勝三、岩本幸英
骨肉腫の術前化学療法効果判定における PET の有用性
第76回日本整形外科学会学術集会
平成15年5月22日～25日

中谷文彦、田仲和宏、松延知哉、崎村陸、花田麻須大、岡田貴充、岩本幸英
Ewing 肉腫の発癌機構：融合遺伝子 EWS-Flil1 によるヒストンアセチル化の抑制
第7回 がん分子標的治療研究会総会
平成15年6月2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、岡田貴充、岩本幸英
RNA interference を用いた EWS-Flil1 特異的発現抑制
第7回 がん分子標的治療研究会総会
平成15年6月2日～3日

岩本幸英

日常診療における骨軟部腫瘍診断のQ&A
沖縄県整形外科医会 平成15年6月9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、岡田貴充、小田義直、恒吉正澄、岩本幸英
Ewing 肉腫の治療成績と予後因子の検討～細胞周期制御因子 P27 が予後に与える影響について～
第105回西日本整形・災害外科学会
平成15年6月13日、14日

岩本幸英

骨肉腫の治療指針
第105回西日本整形・災害外科学会
平成15年6月13日、14日

田仲和宏、岩本幸英
Ewing 肉腫の治療指針
第105回西日本整形・災害外科学会
平成15年6月13日、14日

細川哲、田仲和宏、松田秀一、播広谷勝三、
松本嘉寛、三浦裕正、岩本幸英
当科における手の腫瘍症例の検討
第 105 回西日本整形・災害外科学会
平成 15 年 6 月 13 日、14 日

岩本幸英
日常診療における骨軟部腫瘍診断の Q&A
福井県整形外科医会 平成 15 年 6 月 22 日

岩本幸英
骨腫瘍の画像診断
第 9 回二豊整形外科フォーラム
平成 15 年 6 月 27 日

喜多正孝、松本嘉寛、田仲和宏、松田秀一、
細川哲、播広谷勝三、小林周、小田義直、
恒吉正澄、岩本幸英
臀部に発生した Pleomorphic hyalinizing
angiectatic tumor の 1 例
第 36 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

松延知哉、田仲和宏、松田秀一、細川哲、播広谷
勝三、松本嘉寛、中谷文彦、崎村陸、花田麻須大、
岡田貴充、小田義直、恒吉正澄、岩本幸英
Ewing 肉腫の治療成績と予後因子の検討；
p27 の関与
第 36 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 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、岡田貴充、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
薬の作用に関する検討
第 36 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

小林周、小田義直、田宮貞史、山元英崇、
川口謙一、高比良知也、岩本幸英、恒吉正澄
悪性神経鞘腫瘍 (MPNST) 8 例における染色体異常
の検討
第 36 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

岩本幸英
転移性骨腫瘍の病態と治療
第 36 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

李旭、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、松延知哉、
崎村陸、花田麻須大、岡田貴充、岩本幸英
Ewing 肉腫の発がん機構—EWS-Fli1 融合蛋白によ
る cyclin E 遺伝子発現の調節—
第 36 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

中谷文彦、田仲和宏、松延知哉、崎村陸、
花田麻須大、李旭、岡田貴充、岩本幸英
Ewing 肉腫の発癌機構：融合遺伝子 EWS-Fli1 に
よるヒストルアセチン化の抑制
第 36 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

松本嘉寛、田仲和宏、花田麻須大、松田秀一、
細川哲、播広谷勝三、岩本幸英
骨巨細胞腫による骨破壊メカニズムの解析—VEGF-
Flt-1-FAK 経路の関与
第 36 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

小田義直、大石善丈、斎藤剛、立石直美、内海健、
桑野信彦、岩本幸英、恒吉正澄
悪性軟部腫瘍における多剤耐性関連遺伝子の発現
第 36 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

高比良知也、小田義直、斎藤剛、山元英崇、
川口謙一、小林周、岩本幸英、恒吉正澄
胞巣状軟部肉腫に対する分子生物学的解析
第 36 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

播広谷勝三、田仲和宏、松田秀一、細川哲、
松本嘉寛、岩本幸英
仙骨・脊索腫の手術成績
第 36 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

松田秀一、田仲和宏、細川哲、播広谷勝三、
松本嘉寛、岩本幸英
悪性骨腫瘍切除後におけるパズール処理骨を用
いた再建術の術後成績
第36回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成15年7月11～12日

田仲和宏、高杉紳一郎、河野一郎、上島隆秀、
松田秀一、細川哲、播広谷勝三、松本嘉寛、
岩本幸英
膝蓋骨切除症例の歩行解析（第2報）
第36回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成15年7月11～12日

岩本幸英
癌の骨転移の病態・診断・治療
第4回筑波大学整形外科研究会
平成15年9月20日

田仲和宏、岩本幸英
Ewing肉腫の分子標的としてのEWS-Flil1融合蛋白
第62回日本癌学会総会
平成15年9月25日～27日

中谷文彦、田仲和宏、崎村陸、松延知哉、
花田麻須大、李旭、岡田貴充、岩本幸英
Ewing肉腫の発がん機構：融合遺伝子EWS-Flil1に
よるヒストルアセチル化の抑制
第62回日本癌学会総会
平成15年9月25日～27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、岡田貴充、岩本幸英
RNA interferenceを用いたEWS-Flil1特異的発現
抑制、第62回日本癌学会総会
平成15年9月25日～27日

田仲和宏、岩本幸英
Ewing肉腫の発がん機構と分子標的治療
第18回日本整形外科学会基礎学術集会
平成15年10月16日～17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
GFP発現線維肉腫細胞のマウス筋肉内浸潤モデルの
開発
第18回日本整形外科学会基礎学術集会
平成15年10月16日～17日

田仲和宏、松田秀一、細川哲、播広谷勝三、
松本嘉寛、中馬広一、岩本幸英
悪性骨軟部腫瘍初診時M1症例の治療成績
第41回日本癌治療学会総会
平成15年10月22日～24日

播広谷勝三、田仲和宏、松田秀一、細川哲、
松本嘉寛、岩本幸英
脊髄悪性腫瘍の治療
第41回日本癌治療学会総会
平成15年10月22日～24日

細川哲、松田秀一、田仲和宏、播広谷勝三、
松本嘉寛、岩本幸英
骨軟部悪性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41回日本癌治療学会総会
平成15年10月22日～24日

岩本幸英
Ewing肉腫における診断と治療の進歩
第60回慶應義塾大学整形外科公開セミナー
平成15年11月8日

岩本幸英
悪性腫瘍の先端的研究と社会への還元—Ewing肉腫
の難治例に対する取り組み—
第106回西日本整形・災害外科学会
平成15年11月15日～16日

津嶋秀俊、田仲和宏、菊池克彦、松田秀一、
細川哲、播広谷勝三、岩本幸英
多発性Periosteal Condromaの一例
第106回西日本整形・災害外科学会
平成15年11月15日～16日

岩本幸英
日常診療における骨軟部腫瘍診断のQ&A
第96回愛媛整形外科集談会 平成15年12月13日

岩本幸英
骨肉腫の診断・治療・インフォームドコンセント
第256回MOC 平成16年1月26日

岩本幸英
骨・軟部悪性腫瘍への挑戦
神戸大学整形外科生涯教育学術講演会
平成16年2月7日

岩本幸英
日常診療における骨・軟部腫瘍診断のQ&A
第1回秋田県骨軟部腫瘍セミナー
平成16年2月14日

岩本幸英
骨腫瘍の画像診断—整形外科医の立場から—
第23回日本画像学会 平成16年2月21日

岩本幸英
小児の骨腫瘍の診断と治療
第1回九州・山口地区小児整形教育研修会
平成16年2月22日

Y Ito, A Kawai, U Yamaguchi, Y Morimoto, H Chuman,
Y Beppu National Cancer Center Hospital,
Tokyo, Japan: The c-ABL tyrosine kinase
translocation to mitochondria in er stress-
induced apoptosis.

A kawai, H Chuman, A Makimoto, Y Ito, U Yamaguchi,
Y Morimoto, Y Beppu : National Cancer Center
Hospital, Tokyo Japan. : Chemotherapy in soft
tissue sarcoma. ASCO 2003

川井章、中馬広一、伊藤康正、山口洋、森本裕樹、
別府保男、高悪性軟部腫瘍に対する
Ifosfamide(IFO)+、Etoposide(VP16)化学療法

Seto M, Tomoda R, Shinto A, Uchida A, Matsumine
A, Morita K, In vivo inhibition of osteosarcoma
pulmonary metastasis with bystander effect using
gene therapy, 48th. Annual Meeting of the
Orthopaedic Research Society, Dallas, USA
10-13, February, 2002

Matsumine A, Seto M, Sonoda J, Araki N, Yoshikawa
H, Uchida A, Survival and Revision of Tumor Knee
Prosthesis, 2nd Congress of Asia-Pacific Knee
Society. Taipei, Taiwan, 1-3, March, 2002

Atsumasa Uchida, Akihiko Matsumine, Nobuhito
Araki, Akira Myoui, Hideki Yoshikawa
Long term follow-up of calcium hydroxyapatite
ceramic in bone tumor surgery.
Asia Pacific Musculo Skeletal Tumor Society
Proceedings of the 4 th Biennial Congress
Chennai, India, 6-7 July, 2002

Atsumasa Uchida, Akihiko Matsumine, Jun Sonoda,
Masashi Seto, Nobuto Araki, Hideki Yoshikawa
Survival and revision of tumor knee prosthesis.
Asia Pacific Musculo Skeletal Tumor Society
Proceedings of the 4 th Biennial Congress
Chennai, India, 6-7 July, 2002

Ryota Tomoda, Koji Iida, Hideaki Tsumuki,
Masashi Seto, Takashi Yamazaki, Jun Sonoda,
Akihiko Matsumine, Atsumasa Uchida.
Telomerase activity and human telomerase
reverse transcriptase mRNA expression
corellate with clinical aggressiveness in soft
tissue tumors. Asia Pacific Musculo Skeletal
Tumor Society, Proceedings of the 4 th Biennial
Congress. Chennai, India, 6-7 July, 2002

Noritaka Okuyama, Akihiko Matsumine, Ryota
Tomoda, Katsuya Morita, Hiroki Wakabayashi,
Masashi Seto, Atsumasa Uchida
Isolation and characterization of highly
invasive and tumorigenic cell line from human
breast cancer cell line (MDA-MB-231), Asia
Pacific Musculo Skeletal Tumor Society.
Proceedings of the 4 th Biennial Congress
Chennai, India, 6-7 July, 2002

Akihiko Matsumine, Katsuyuki Kusuzaki, Masashi
Seto, Atsumasa Uchida, Kazuo Isu, Satoshi Abe,
Toshitake Yakushiji, Takashi Sugita, Yasuo
Yazawa. Clinical Outcome of KYOCERA Physio Hinge
Total Knee System Type III after Resection of a
Bone and Soft Tissue Tumor of the Distal Part of
the Femur in Japan. 12 th International Symposium
on Limb Salvage. Rio de Janeiro, Brazil, 15-17th
Sept. 2003

A Matsumine, A. Myoui, N. Araki, M. Seto,
H. Yoshikawa, K. Kusuzaki and A. Uchida
Long-term follow-up study of calcium
hydroxyapatite ceramic implants in bone
tumor surgery. 12 th International Symposium
on Limb Salvage, Rio de Janeiro, Brazil, 15-17th
Sept. 2003

Katsuyuki Kusuzaki, Takao Matsubara, Masashi Seto, Akihiko Matsumine, Atsumasa Uchida
Clinical outcome of photodynamic and radiodynamic therapy with acridine orange for reduction surgery in musculoskeletal sarcoma
12 th International Symposium on Limb Salvage, Rio de Janeiro, Brazil 15-17th Sept. 2003

松峯昭彦、楢崎克之、瀬戸正史、奥山典孝、岡村篤、浅野直樹、内田淳正成人軟部肉腫の初診時 M1 症例における化学療法
第 36 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

松峯昭彦、施徳全、楢崎克之、瀬戸正史、岡村篤、奥山典孝、内田淳正
高齢者骨軟部腫瘍の周術期管理とリハビリテーション
第 36 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

奥山典孝、松峯昭彦、浅野直樹、岡村篤、若林弘樹、瀬戸正史、楢崎克之、内田淳正
軟部悪性腫瘍における β カテニンと肺転移との関連に関する検討
第 36 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

瀬戸正史、岡村篤、浅野直樹、奥山典孝、松峯昭彦、楢崎克之、内田淳正
当科における高齢者発生悪性軟部腫瘍の検討
第 36 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

岡村篤、松峯昭彦、浅野直樹、森田勝也、奥山典孝、瀬戸正史、楢崎克之、内田淳正
磁性体を用いた転移性骨腫瘍の局所温熱療法
第 36 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

浅野直樹、松峯昭彦、岡村篤、奥山典孝、瀬戸正史、楢崎克之、内田淳正
髄鞘巨細胞腫 8 例の治療経験
第 36 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
平成 15 年 7 月 11~12 日

岡村篤、松峯昭彦、奥山典孝、瀬戸正史、楢崎克之、内田淳正
転移性骨腫瘍に対する温熱療法の臨床応用—磁性体・髄内釘を使用して—
第 6 回骨軟部腫瘍セミナー 平成 15 年 8 月 23 日

宮崎晋一、高橋明子、松原孝夫、岡村篤、瀬戸正史、松峯昭彦、楢崎克之、内田淳正
診断に難渋した下腿悪性軟部腫瘍の一例
第 6 回骨軟部腫瘍セミナー 平成 15 年 8 月 23 日

西本和人、細井哲、松峯昭彦、楢崎克之、内田淳正 筋肉内粘液腫の 4 例-MRI 診断について—
第 101 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会
平成 15 年 10 月 2 日

中空繁登、瀬戸正史、松峯昭彦、楢崎克之、内田淳正
鎖骨切除に伴う機能低下についての検討
第 101 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会
平成 15 年 10 月 2 日

中村知樹、瀬戸正史、松峯昭彦、楢崎克之、内田淳正
MRI で認められた微小腫瘍塞栓により大腿骨に発生した軟部 MFH の 1 例
第 101 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会
平成 15 年 10 月 2 日

高橋明子、松峯昭彦、楢崎克之、瀬戸正史、宮崎晋一 福留寿生 内田淳正
多発性軟部腫瘍の一例
第 48 回東海骨軟部腫瘍研究会 平成 15 年 9 月 6 日

松峯昭彦、楢崎克之、中村知樹、内田淳正
バイオベックス大量使用後、無菌性の浸出液が持続した 2 例
第 4 回バイオアクティブペースト研究会
平成 15 年 11 月 1 日

若林弘樹、浅沼邦洋、岡村篤、奥山典孝、瀬戸正史、松峯昭彦、楢崎克之、内田淳正
新しい骨転移抑制剤の開発
第 18 回日本整形外科学会基礎学術集会
平成 15 年 10 月 16 日、17 日

加藤秀一、松峯昭彦、加藤公、内田淳正
マイクロアレイを用いた変形性膝関節症の滑膜組織での遺伝子発現解析に関する研究
第18回日本整形外科学会基礎学術集会
平成15年10月16日、17日

奥山典孝、松峯昭彦、岡村篤、浅野直樹、友田良太、森田勝也、若林弘樹、瀬戸正史、楠崎克之、内田淳正
軟部悪性腫瘍における β カテニンの異常集積は肺移転を促進する
第18回日本整形外科学会基礎学術集会
平成15年10月16日、17日

岡村篤、松峯昭彦、浅野直樹、奥山典孝、森川丞二、瀬戸正史、楠崎克之、内田淳正
Citrate Lyase betaの肺移転への関与
第18回日本整形外科学会基礎学術集会
平成15年10月16日、17日

宮崎晋一、登勉、白石泰三、瀬戸正史、松峯昭彦、楠崎克之、内田淳正
骨肉腫におけるMethylthioadenosine Phosphorylase (MTAP)の発現について
第18回日本整形外科学会基礎学術集会
平成15年10月16日、17日

岡村篤、松峯昭彦、浅野直樹、奥山典孝、森川丞二、瀬戸正史、楠崎克之、内田淳正
骨肉腫細胞におけるDecorinの血管新生への関与
第18回日本整形外科学会基礎学術集会
平成15年10月16日、17日

松峯昭彦、楠崎克之、瀬戸正史、内田淳正
シンポジウム：骨補填剤の適切な使い分け
骨軟部腫瘍領域におけるリン酸カルシウム骨ペースト使用例の術後成績
第23回セラミック・インプラント研究会
平成15年12月6日

中川寧子、尾崎敏文他
滑膜肉腫における染色体球体不安定性の検討。
日整会誌 2003;77:s1084

森本裕樹、尾崎敏文他
cDNA Microarrayを用いたSYT-SSX fusion Type間の遺伝子発現解析。
日整会誌 2003;77:s1086

戸口田淳也。
遺伝子発現プロファイリングによる軟部肉腫の分類と治療への応用。
第2回Molecular Target Therapy研究会
平成15年5月31日

戸口田淳也。
骨軟部腫瘍の診断・治療の現状と最近の話題。
第138回大阪臨床整形外科医会
平成15年7月2日

石部達也、中山富貴、岡本健、青山朋樹、西庄功一、安良興、中村孝志、戸口田淳也。
滑膜肉腫細胞の増殖におけるfibroblast growth factorシグナルの関与。
第36回日整会骨軟部腫瘍学会
平成15年7月11日

戸口田淳也。
骨軟部腫瘍における遺伝子解析の現状と展望。
第36回日整会骨軟部腫瘍学会
平成15年7月11日

石部達也、中山富貴、岡本健、青山朋樹、西庄功一、安良興、中村孝志、長山聡、戸口田淳也。
滑膜肉腫におけるFGFシグナルの関与。
第62回日本癌学会総会
平成15年9月25日

長山聡、片桐豊雅、戸口田淳也、中村祐輔。
滑膜肉腫に対する新規抗体療法の候補標的遺伝子FZD10。
第62回日本癌学会総会
平成15年9月25日

戸口田淳也。
患肢温存治療へ向けた再生医学の展望。
第18回日本整形外科学会基礎学術集会
平成15年10月17日

戸口田淳也。骨肉腫の癌抑制遺伝子。
第41回日本癌治療学会総会
平成15年10月22日

中紀文, 荒木信人, 他.
骨・軟部腫瘍における SSX 遺伝子の発現定量解析-
NASBA (Nucleic Acid Sequence-based
Amplification) 法を用いて-.
第 36 回日整会骨軟部腫瘍学会
平成 15 年 7 月 11 日

大幸俊三、吉田行弘、栗原友介、鳥山正人、鈴木 仁、
富澤義宏、佐々木健司、龍順之助
高齢者に対する悪性骨軟部腫瘍の外科療法
第 36 回日整会骨軟部腫瘍学
会平成 15 年 7 月 11 日

吉田行弘、大幸俊三、川野 壽、龍順之助
悪性骨軟部腫瘍における腫瘍型人工関節による患
肢再建
第 76 回日本整形外科学会学術集会
平成 15 年 5 月 22 日～25 日

和田卓郎, 他
遊離血管柄付き腓骨を用いた患肢温存術 (シンポ)
第 77 回日本整形外科学会学術集会
平成 15 年 5 月 22 日～25 日

和田卓郎, 他
血管柄付き腓骨を用いた再建法 (シンポ)
第 52 回東日本整形災害外科学会
平成 15 年 9 月 26, 27 日

和田卓郎, 他
四肢骨軟肉腫治療の現状と課題, 化学療法以外の
補助療法の可能性 (シンポ)
第 41 回日本癌治療学会総会
平成 15 年 10 月 22 日～24 日

米本司, 舘崎慎一郎, 他:
悪性骨軟部腫瘍の広範切除後の下肢再建法:
Rotationplasty について.
第 77 回日本整形外科学会学術集会
平成 15 年 5 月 22 日～25 日

石井猛, 舘崎慎一郎, 他
滑膜肉腫初診時肺転移症例の治療成績の検討: 特
に化学療法の有用性.
第 36 回日整会骨軟部腫瘍学会
平成 15 年 7 月 11 日

米本司, 舘崎慎一郎, 他
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.
第 36 回日整会骨軟部腫瘍学会
平成 15 年 7 月 11 日

木村健司, 舘崎慎一郎, 他
尺骨近位部 Ewing 肉腫.
第 36 回日整会骨軟部腫瘍学会
平成 15 年 7 月 11 日

片桐浩久・高橋満・高木辰哉 他
切除不能な骨軟部肉腫症例に対する動注化学療法
と放射線治療の併用- 高齢者を中心とした長期成
績 -
第 36 回日整会骨軟部腫瘍学会
平成 15 年 7 月 11 日

杉浦英志・山田健志・高橋 満 他
軟部肉腫における広範切除後の局所再発
第 36 回日整会骨軟部腫瘍学会
平成 15 年 7 月 11 日

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし