

E. 結論

それぞれの組織型で特徴的な染色体・遺伝子変異が認められた。CGH の結果から見た予後因子も検出された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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).

2. 学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤の医薬用途の特許（軟部肉腫への使用）を出願した（2003年6月27日）。

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

分担研究者 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

研究要旨 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。以上の結果から、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、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が得られた。

A. 研究目的

高悪性度軟部肉腫、特に紡錘形細胞肉腫の多くは、既存の抗癌剤による治療法に対して抵抗性であり、予後の改善のためには新規治療法の開発が必要である。その戦略として、遺伝子発現プロファイリングから個々の腫瘍の特性を知り、それに基づき治療の標的となる分子を同定する手法が有効であることが、いくつかの事例において示されている。我々は、48 例の紡錘形細胞肉腫の遺伝子発現プロファイリングを行い、滑膜肉腫において特異的に発現している遺伝子群を同定し、その中で分子標的治療の候補として FGF18 に注目した。本研究は、滑膜肉腫における FGF18 発現の意義を解析し、そのシグナルを阻害することによる増殖に対する効果を解析し、分子標的治療の開発を目指すことを目的とした。

B. 研究方法

5 種類のヒト滑膜肉腫細胞株 (SYT-SSX1 陽性 2 株、SYT-SSX2 陽性 3 株) を用いて解析を行った。まずこれらの細胞株における 23 種類の FGF 及びスプライシングバリエーションを含む 5 種類の FGF 受容体の発現パターンを RT-PCR 法により解析した。次に FGF 受容体阻害剤である SU5402 を用いて、FGF シグナル阻害による増殖に対する影響を *in vitro* においてコロニー形成能、BrdU 取込率及び細胞数測定法により検討し、更にヌードマウスに形成させた腫瘍への局所投与による *in vivo* での抗増殖効果を解析した。次に FGF18 が自己分泌機構により増殖に関与しているかどうかを、FGF18 遺伝子導入によ

る強制高発現及び組み換え FGF18 蛋白の培地への添加により解析し、更に siRNA を用いた発現阻害実験を行った。次に FGF18 によるシグナルがどのような伝達系を用いて伝播されていくのかを、リン酸化キナーゼ特異的抗体を用いたウェスタンブロットにより解析した。本研究は現段階では培養細胞系のみを用いた研究であり、倫理面への配慮は必要としない。

C. 結果

23 種類の FGF のうち FGF2、4、8、11、18 及び 19 が 5 株において共通して発現していた。これらの発現強度と融合遺伝子のサブタイプとの間に明確な関連性は認められなかった。受容体に関しては、FGFR2b 以外の受容体を発現していた。FGF 受容体阻害剤である SU5402 は、コロニー形成能、BrdU 取込率、細胞数測定のためのアッセイにおいて濃度依存性に 5 種類の SS 細胞株全てに対し、増殖抑制効果を示した。この現象は SS 細胞株を 1% 血清下で培養しても観察され、SU5402 が FGF 受容体に関連した自己分泌機構を抑制していることが示唆された。一方、線維肉腫株 HT1080、骨肉腫株 Saos2 に対しては、高濃度においても増殖抑制効果を示さなかった。ヌードマウスに腫瘍を形成する細胞株である SY0-1 を用いた *in vivo* 実験系においても、SU5402 は有意な増殖抑制効果を示したが、HT1080 の増殖は抑制されなかった。SU5402 による増殖抑制効果が FGF18 に関連したものであることを検証するために、FGF2、4、8、11 の発現がなく、FGF18 のみを発現している大腸癌細胞株 COLO205 と

共培養を行ったところ、SS細胞の増殖は促進され、かつその効果はSU5402添加によって阻害された。更にSS細胞株におけるFGF18の発現をsiRNAを用いて阻害したところ、その増殖が抑制された。次にFGF18の発現の低い細胞株であるHS-SY-IIにFGF18を強制発現させると、増殖能が亢進した。組み換えFGF18の添加実験では、FGF18高発現細胞株では増殖促進効果は軽度であったが、低発現株では有意な促進効果が検出された。以上の結果から、SS細胞株の増殖に対してFGF18が自己分泌機構を介して促進的に作用していることが判明した。

次にFGF18のシグナルがどのような分子を介して伝達されるかを解析した。MAPキナーゼ系の三分子であるERK、p38及びJNKのリン酸化をリン酸化特異的抗体を用いて解析したところ、FGF18添加によりERKのリン酸化が5株中4株において亢進した。

亢進が認められなかったFuji株では無血清処理の状態でも、ERKのリン酸化が亢進しており、内因性のFGF18の関与が考えられた。FGF18によるERKリン酸化亢進は、SU5402により濃度依存性に阻害された。一方、p38及びJNKのリン酸化はSU5402処理による変化は認められなかった。以上よりFGF18のシグナルはERKのリン酸化を介して細胞内へ伝達されることが判明した。

D. 考察

滑膜肉腫は紡錘形細胞肉腫の中では比較的抗癌剤に対して反応を示すことがある腫瘍であるが、それでもその頻度は30%程度に留まる。我々は遺伝子発現プロファイルの結果から、滑膜肉腫が神経堤由来の細胞にその起源をもつことを見出し、他の肉腫で発現が低く、かつ滑膜肉腫で共通して発現が亢進している遺伝子としてFGF18を含む26種類の遺伝子を単離した。FGF18はFGFR2c及び3cを介してシグナルを伝達するとされているが、その詳細な機能に関しては明らかではない。最近FGF18が大腸癌細胞の増殖に促進的に作用していることが報告されたが、本研究により滑膜肉腫の増殖にもFGF18は関与しており、受容体レベルでの阻害により、その増殖が抑制されることが判明した。今回用いたSU5402はFGF受容体に対する選択性は高いが、IC50が10-20 μ Mと高濃度であり、臨床応用には改善が必要であるが、現在IC50がnMレベルのいくつかのFGFR受容体特異的阻害剤が開発されている。今後はそのようなより効力の高い化合物を用いて、臨床検体を直接ヌードマウスに接種する方法等により、その効果を検証することで、臨床応用への可能性を検討する予定である。

E. 結論

滑膜肉腫においてFGF18は自己分泌機構によりERKの活性化を介して腫瘍の増殖に促進的作用を示し、そのシグナル伝達に対する阻害物質は、滑膜肉腫に対する新規治療薬となる可能性がある。

F. 健康危険情報

本研究は現時点では、ヒトを対象としておらず該当しない。

G. 研究発表

1. 論文発表

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。

2. 学会発表

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、2003.5.31

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、2003.7.2

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回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会、2003.7.11

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回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会、2003.7.11

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、2003. 9. 25

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、2003. 9. 25

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、2003. 10. 17

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、2003. 10. 22

H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究に関して、特許等の出願及び出願登録提出の予定は現時点でない。

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画像診断法の確立に関する研究

分担研究者 荒木 信人 大阪府立成人病センター整形外科部長

研究要旨 当施設における高悪性度軟部腫瘍のうち、予後不良な滑膜肉腫について、その画像診断上の特徴を検討した。MRI T2 強調画像で triple signal intensity を呈する多房性の深部に存在する腫瘍は滑膜肉腫を考慮し、早期診断、治療を行う必要がある。

A. 研究目的

高悪性度軟部腫瘍のうち、滑膜肉腫は初期の診断の遅れにより予後不良となる場合が多い。標準的治療法を出来るだけ早期に適応するためには、診断、特に画像診断法の向上は欠かせない。今回、滑膜肉腫に特徴的な画像を検討し、早期画像診断法の確立について検討した。

B. 研究方法

7 例の滑膜肉腫初診症例につき CT, MRI 像を retrospective に検討した。これらの症例は 1 例は足根管症候群、一例はリンパ浮腫、2 例は坐骨神経痛、2 例は血腫と初期診断されていた。確定診断は手術摘出材料の組織学のおよび特異的融合遺伝子診断により行った。

（倫理面への配慮）

画像評価のみについての検討であり、個人情報 は提示されない。また、各症例の学術誌への臨床情報提供の承諾を得ている。

C. 結果

CT では骨への浸食の認められない境界明瞭な軟部腫瘍陰影であった。石灰化は 3 例において腫瘍の周辺に認められた。MRI の T2 強調画像では不均一な多房性の腫瘍像を全例に認め、5 例において fluid-fluid level が認められた。この部分はマクロ像では陳旧性あるいは新鮮な血腫であり、6 例で目視的に認められ、他の 1 例でも顕微鏡的な囊腫が認められた。このように囊腫を呈する画像は滑膜肉腫に特徴的であり、画像診断上非常に有用である。組織学的には 6 例が高悪性度であり、4 例で未分化な領域を認め、5 例で血管周皮腫様の血管像が認められた

D. 考察

MRI の T2 強調画像での腫瘍実質、囊腫存在により、腫瘍像は 3 種の異なる intensity を呈し、これは

triple signal intensity と称される。

E. 結論

滑膜肉腫は囊腫を伴う多房性の境界明瞭な腫瘍壁と内部の隔壁構造が特徴的であり、このような MRI T2 強調画像で triple signal intensity を呈する多房性の深部に存在する腫瘍は高悪性度軟部肉腫である滑膜肉腫を考慮し、早期治療を行う必要がある。

F. 健康危険情報

高悪性度軟部腫瘍の中でも、滑膜肉腫は初期診断の遅れがよく経験される。今後は上記画像診断法の向上により、専門施設での早期治療が期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

2. 学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

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

分担研究者 吉田 行弘 日本大学整形外科講師

研究要旨 非円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性を確立するために、化学療法のプロトコールを作成し、世界的にも未だ確立していない標準的治療法を開発する目的で、多施設でその有効性を検討する。

A. 研究目的

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的化学療法のプロトコールの確立。

B. 研究方法

当施設および関連施設において経験する高悪性骨軟部腫瘍に対して、ADR、IFO、CDDPなどの化学療法を術前に行い、施行した化学療法の効果を日本整形外科学会の評価基準により評価し、さらに術後の切除標本より、その組織学的有効度を調査し、また長期的予後調査を行う。

C. 結果

現時点までに当施設においては1994年から2003年までの間に13例の悪性軟部腫瘍を経験した。内訳は平滑筋肉腫3例、脂肪肉腫2例、平滑筋肉腫3例、MFH、MPNST、横紋筋肉腫、血管上皮種1例ずつであり、上記の薬剤を使用したMAID療法を術前、術後に施行した。術前化学療法施行回数は1回から3回までであった。5例に術前放射線療法も追加した。術前化学療法施行の効果はそれぞれPR3例、PD1例、NC9例であった。切除標本は生存細胞が見られ、臨床的評価と同様であった。長期的予後調査はいまだ経過観察期間が短いため評価は不可能である。

（倫理的にはプロトコール要旨患者に配布し、承諾を得ている）

D. 考察

高悪性度非円形細胞肉腫は一般にその頻度は少なく、一施設あたりの治療経験数はきわめて少なく、現時点では各施設が各々のプロトコールに沿った化学療法を行い、成績が一定していない。今回のpilot studyにより、一定のプロトコールに沿った術前化学療法で多数例の解析を行うことに

より、世界的標準の化学療法の指針が得られるものと考えられる。

E. 結論

ADRとIFOおよびCDDPは術前化学療法としての評価に値する有効な薬剤であり、今後のプロトコールに組み入れられるべき薬剤と考えた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

学会発表

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回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会、2003.7

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、2003.5

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

分担研究者 和田 卓郎 札幌医科大学整形外科助教授

研究要旨 我々は滑膜肉腫の HLA-A24 拘束性腫瘍抗原として、融合遺伝子産物 SYT-SSX に由来する SS393 ペプチドを同定し、その特徴を明らかにしてきた。SS393 ペプチドの 9 番目のアミノ酸配残基をリジンからイソロイシンに改変することによって、改変ペプチド K9I を作製した。K9I は SS393 に比べ、HLA-A24 分子に高い結合親和性を有した。K9I ペプチドの刺激によって、患者末梢血由来の細胞障害性 T リンパ球は、ヒト滑膜肉腫細胞株に対してより強い細胞障害活性を示した。改変ペプチドを利用することによって、有効な免疫治療が開発できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

我々は進行期の高悪性度軟部腫瘍に対する新しい治療として、腫瘍抗原特異的免疫療法（癌免疫療法）の開発に取り組んできた。昨年度までの成果は次のとおりである。1) 滑膜肉腫抗原として、融合遺伝子産物 SYT-SSX に由来する HLA-A24 拘束性抗原ペプチド (SS393) を同定。2) 滑膜肉腫患者血液中に SS393 ペプチドと特異的に反応する細胞障害性 T リンパ球 (CTL) の証明。3) 患者末梢血から分離した CTL は、SS393 ペプチドの刺激によりヒト滑膜肉腫細胞を特異的に障害。

昨年度までの結果は、SS393 ペプチドをワクチンとして投与する癌免疫療法の可能性を示唆するものである。本年度は改変ペプチドの作製し、より有効性の高い癌ワクチンをの同定を試みた。

B. 研究方法

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た。それぞれを K9I、K9L、K9F、K9W ペプチドと名づけた。

それぞれのペプチドと HLA-A24 との結合親和性を MHC stabilization assay によって測定、比較した。HLA-A24 陽性の滑膜肉腫患者の末梢血から CTL を分離して effector とし、滑膜肉腫細胞株 Fuji、HS-SYII を標的とした Cr release assay を行った。それぞれのペプチド刺激下における CTL の障害活性を比較検討した。

倫理面に対する配慮：患者末梢血の提供に関しては、当該施設の倫理委員会の承認を得た。採血に際しては、患者から書面でインフォームド・コンセントを得た。また、患者の個人情報を守られ

るよう最大限度配慮した。

C. 結果

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た。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 Fuji、HS-SYII に対し約 4 倍高い障害活性を示した。他の細胞株を傷害しなかった。

D. 考察

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。

一方、K9I は生体には存在しない合成ペプチドである。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。今後の検討が必要である。

E. 結論

改変ペプチド K9I ペプチドをワクチンとして投与することにより、滑膜肉腫に対し効果の高い癌免疫療法が行える可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

2. 学会発表
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
2003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
2003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
2003年10月22日~24日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
K9I ペプチド (申請中)

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

分担研究者 井須 和男 国立札幌病院整形外科医長

研究要旨 悪性軟部腫瘍進行例に対し Epirubicin(EPI)と ifomide(IFO)の併用による化学療法を行った。EPI 120mg/?を2日、IFM 9g/?を5日間で投与した。9例中、3例にPRの効果を認め、有効率は33%であった。全例にGrade 3または4の骨髄障害を認めたが、9例中7例で3クール以上の投与が可能であった。ADM使用歴のある症例、高齢者などADMによる心障害が懸念される症例では、EPI-IFM併用療法を第1選択としてよい可能性がある。

A. 研究目的

悪性軟部腫瘍の化学療法としては、adriamycin(ADM)と ifomide(IFM)が最も有効性のある薬剤と考えられているが、生命予後を改善するかについては結論がでていない。現在、補助化学療法法に使用して生存率の改善が報告されているのは epirubicin(EPI)と IFM の併用によるものだけである。しかし、EPI は軟部腫瘍に対する使用の報告が少ない。今回は、進行例を対象としてEPIとIFMの併用療法による測定可能病変の反応、有害事象をみることを目的とした。

B. 研究方法

以下の症例を対象とした。組織学的に確認された軟部発生紡錘形細胞肉腫で、転移を有する進行例。診断、進行度について告知されていること、年齢15才から70才まで、心機能、腎機能が化学療法に支障のないこと（心エコー、クレアチニンクリアランス）で確認。などとした。

投与法は、EPI 120mg/m²を第1日目と第2日目に分割してそれぞれ1時間で点滴静注、IFM 9g/m²を第1日目から第5日目までに分割してそれぞれ1時間で点滴静注した。第1日目から第5日目にIFOの60%量のMesnaを1日3回に分けて投与した。有害事象のため継続が困難になったとき、または腫瘍の増大をみたときまで、これを3週間隔で繰り返した。

測定可能病変をRECISTガイドラインを用いて評価した。

治療開始前に、化学療法の効果が実証されていないこと、有害事象が予想されることを説明し化学療法を希望するもののみを対象とした。

C. 結果

2002年5月より、9例の悪性軟部腫瘍転移例に対してEPI-IFM併用療法による化学療法をおこなった。女性4例、男性9例、年齢は20~70才で中央値40才であった。9例中8例は肺転移を有しており、そのうち3例は原発巣も未切除、他の1例は骨転移も有していた。肺外転移の1例は後腹膜、骨の転移であった。組織診断は、神経肉腫3例、滑膜肉腫2例、MFH2例、平滑筋肉腫、脂肪肉腫各1例であった。2例は以前に原発巣切除の補助化学療法としてMAIDの治療歴があった。

投与は1~6クール行った。2例は骨髄抑制が高度で1クールのみで中止した。他は全て3クール以上投与した。9例の評価は、PR3例、SD4例、PD2例であった。PRの3例は、肺転移のみの神経肉腫、滑膜肉腫が各1例、原発巣、後腹膜転移、肺転移を有した神経肉腫の1例であった。肺転移のみの2例はMAIDの治療歴があった。他に、原発巣と肺転移を有した滑膜肉腫の1例で、原発巣はNCだったが肺転移のみはCRの効果がみられた。しかし、これらの例も1例を除き腫瘍の再発、再増殖をきたした。9例中6例は腫瘍死し、その生存期間の中央値は345日であった。

9例全員にGrade3~4の骨髄抑制がみられた。他に、血尿1例、嘔吐などの消化器症状が全例にみられたがgrade2までであった。投与の制限因子は骨髄抑制であった。

D. 考察

悪性軟部腫瘍の進行例に対する化学療法の有効率は、高いもので30-40%と報告されている。EPIを悪性軟部腫瘍に使用した報告は少ない。今回、EPI-IFM併用療法で33%の有効率がみられ、MAIDの使用歴のある症例でも有効例が得られた。この

効果が ADM に換えて EPI を使用したためか、9g/m² と MAID などと比較すると大量の IFM 使用のためかは不明である。少なくとも悪性軟部腫瘍に対する治療法のひとつの選択肢と考えられ、ADM 使用歴のある症例、高齢者など ADM による心障害が懸念される症例では、EPI-IFM 併用療法を第 1 選択としてよい可能性がある。

全例で高度の骨髄抑制がみられ、1クールのみで中止した例もみられた。他の有害事象は重篤なものはみられなかった。多くの例で G-CSF の使用により 3 クール以上継続可能であった。有害事象の面からは十分に使用可能な治療法と思われた。

E. 結論

EPI-IFM 併用療法は悪性軟部腫瘍の進行例に対し、ADM 使用歴のある症例を含めて有効例を期待でき、有害事象の面からも実施可能な治療法である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Satoshi Kawaguchi, Kazuo Isu
Extraskeletal Myxoid Chondrosarcoma.
A Multi-Institutional Study of 42 Cases in Japan.
Cancer 97, 1285-1292, 2003

井須和男

骨肉腫骨転移の臨床研究
日本臨床 61、635-638、2003

2. 論文発表

佐々木幹人、井須和男
大腿骨病的骨折をともなった転移性骨腫瘍 25 例の
検討
第 104 回北海道整形災害外科学会 (2003/1/25~26)

平賀博明、井須和男

骨軟部腫瘍切除不能例に対する放射線化学療法
—パイロットスタディー—
第 104 回北海道整形災害外科学会 (2003/1/25~26)

井須和男

高齢者における悪性骨軟部腫瘍の化学療法の適応
第 35 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2003/7/11~12)

平賀博明、井須和男

骨軟部腫瘍切除不能例に対する放射線化学療法パイ
ロットスタディー
第 35 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2003/7/11~12)

渡部琢哉、井須和男

当科における脂肪肉腫の治療成績の検討
第 35 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2003/7/11~12)

井須和男、平賀博明、合田猛俊、大坪英則

骨肉腫化学療法の進歩と限界
第 41 回日本癌治療学会
(2003/10/22~24)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療の確立に関する研究

分担研究者 川口 智義 癌研究会附属病院整形外科部長

研究要旨 四肢に発生する高悪性軟部肉腫は、従来再発性の高い腫瘍と考えられていたが近年の研究で再発率を 10%以下にコントロールする患肢温存手術が可能となってきた。局所再発の制圧は、ガン治療の大前提であり局所の制圧なくして真の意味での治癒は考えられない。局所を完全に制圧した上で、初めて転移抑制のための化学療法の効果が期待される。本研究では、高悪性非円形細胞軟部肉腫に対する 化学療法の有効性と副作用を明らかにする 研究であるが当科の有効例と無効例における手術選択結集からは切除縁の縮小が十分可能であると示唆された。

A. 研究目的

高悪性非円形細胞軟部肉腫の治療においては、他の肉腫と同様に手術による局所の根治性獲得が予後改善のための大前提となり、局所の再発は最大の予後不良要因といえる。そのため、この研究では、根治性獲得のために必要な最小限度の安全な切除縁を明らかにし、これを指針として患肢の機能を安全に最大限温存することを目標としている。

B. 研究方法

高悪性非円形細胞肉腫（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、多形型横紋筋肉腫、未分化肉腫）を対象に術前療法として ADM+IFO の共通プロトコルを 3 コース行い、その効果を術前化学療法終了後に画像検査を行って 2 方向計測にて評価する。PD でない限り術前療法の完遂後手術を行う。化療途中で PD と判定した場合は術前療法を中止し、手術あるいは術前放射線を併用後に手術を行う。この際の術後の化学療法は当然のことながら薬剤を変更する。PD に対し手術を行う際には 3 cm Wide の切除縁での手術を計画する。PD で放射線照射後手術を行う際には Barrier 部では 1 cm Wide の切除縁を許すが Barrier の存在しない部位では手術単独と同様の切除縁での手術を計画する。

術前化学療法が完遂でき、最終的に NC あるいは PD と評価される場合は上述と同様の手術計画を立てる。また、PR と評価された症例のうち特に効果が顕著と考えられる症例では Barrier 部に限り 1 cm Wide の切除縁で手術を行

う。

このようにして得られた手術材料は、術後に日整会切除縁評価法を使用して切除縁を評価、その切

除縁資料を登録し、術後追跡して局所再発の有無、転移の有無、生命的予後を比較解析し、術前療法の効果と達成すべき安全な切除縁の指針を明らかにしたい。

（倫理面への配慮）

研究班班会議の申し合わせに従い

- 1) プロトコルの IRB 承認後に開始する。
- 2) 十分な IC 下を実施する。
- 3) プライバシー保護を徹底する。
- 4) 第三者監視などを受ける。

C. 結果

これまでの、骨軟部肉腫の切除縁の研究では 以下のごとき安全な切除縁が判明している。術前療法を行わないかあるいは行うも無効な場合、2 cm 以上でできるだけ 3 cm 以上の Wide 切除縁が安全である。

術前化学療法が著効した場合、Barrier 部では 1 cm 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る。低悪性では、Barrier 部に限り、手術単独でも 1 cm Wide で根治性が保証できる。ただしこれらの研究の術前療法施行例は、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。高悪性非円形細胞軟部肉腫においてこの原則が応用できるか否かには不明確であるが術前療法有効例でこの切除原則で再発を認めた例はない。

D. 考察

悪性腫瘍治療において局所を完全に制圧するにはできるだけ広範な切除が好ましいが、患肢の機能をできるだけ温存する立場からは切除をできるだけ縮小しなければならず両方のめざす方向は互いに相矛盾する関係にある。これらを解決するには両者を満足させる必要最小限度の安全な切除縁を明確にする必要がある。これまで骨腫瘍研究班でも、この研究は実施されており安全な切除縁について大まかな指針がすでに得られている。すなわち、高悪性骨軟部肉腫では、手術単独あるいは術前療法無効例で 2 cm 以上の切除縁で 90% の局所治癒率が得られることが判明している。高悪性軟部肉腫に限ってみると 95% の局所治癒率が得られこれが今回、手術計画を立てるに際してのガイドラインともなっている。これまで高悪性軟部腫瘍においては 1 cm Wide でも 91% の局所根治性を得ているが、これは術前後放射線や化学療法の関与によるところが多く、今回の研究の成果を予測させる。しかしこの際も縮小しえる切除縁は barrier 部に限られ、Barrier の存在しない部位では 2 cm Wide 以上の縮小は難しいと予測される。ところでこれまで、成人高悪性軟部肉腫の術前化学療法としては ADM+IFO が行われてきたが適応は初診時転移例や巨大な腫瘍例に限り、しかも明確な効果をみない場合は途中で手術か放射線照射後手術を行ってきた。

そのため、術前に全高悪性非円形細胞肉腫に ADM+IFO を 3 コース行った場合にどの程度の効果が期待できるのかは不明で、またその効果の程度による手術縮小の可能性についても今後の解明を待たねばならない。

E. 結論

ADM+IFO を術前から 3 コース行い有効例が多く認められれば、縮小手術を行い良好な患肢機能温存の期待がもてる。また、PD 例では直ちに手術に移行できるプロトコルなので患者の患肢温存の機会喪失へのリスクも最小限度にとどめられると考えられる。

F. 健康危険情報

ADM、IFO はいずれも他疾患にて使用されている薬剤であり比較的安全的な薬剤であるが、併用において血液毒性、非血液毒性特に腎毒性の増強が予測される。これについては班会議の申し合わせに従い G-CSF の投与や薬剤の減量、投与延期などで安全を確保する。

G. 研究発表

1. 論文発表

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縁縮小の可能性の検討

別冊整形外科 43:177-180, 2003

2. 学会発表

阿江啓介、川口智義 他

足部発生骨軟部腫瘍とその治療、

第 36 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

古賀英之、川口智義 他

神経鞘腫の診断における Target Sign の有用性

第 36 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

神田浩明、川口智義 他

左脛骨腫瘍、

第 36 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

蛭田啓之、川口智義 他

多発性軟部腫瘍、

第 36 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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）

分担研究者 舘崎 慎一郎 千葉県がんセンター整形外科部長

研究要旨 昨年に引き続き、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を検討した。単変量解析では、年齢 70 才以上、切除縁不十分、局所再発あり、血管侵襲あり、が有意なリスクファクターであった。多変量解析では、血管侵襲あり、のみが有意なリスクファクターであった。悪性線維性組織球腫において組織学的な腫瘍の血管侵襲は遠隔転移出現の最も重要なリスクファクターであり、腫瘍の血管侵襲がみられる例には化学療法を行なうという治療戦略が考えられる。

A. 研究目的

遠隔転移を生じる可能性を事前に予測できれば、遠隔転移の予防につながり、結果的には治療成績を向上できるのではないかと考えた。そこで平成 14 年に、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を検討した。今回（平成 15 年）はさらに症例数を増やして検討した。

B. 研究方法

1991 年から 2002 年まで（12 年間）に当科にて治療した悪性線維性組織球腫のうち、原発巣の切除ができた M0 症例で、手術標本の病理学的検討が可能な症例 60 例を対象とした。

性別は男性 32 例、女性 28 例で、年齢は 17 才から 89 才（平均 61.4 才）であった。原発部位は、大腿部 30 例、下腿部 7 例、背部 6 例、上腕部 6 例、前腕部 5 例、臀部 3 例、腹壁、胸壁、後腹膜が 1 例ずつであった。経過観察期間は 2 ヶ月から 140 ヶ月（平均 47.7 ヶ月）であった。

次に述べる因子が遠隔転移出現のリスクファクターとなるかを retrospective に検討した。年齢（70 才以上、未満）、腫瘍の大きさ（8cm 以上、未満）、発生部位（皮下、深部）、発生部位（四肢、体幹）、発育形式（浸潤性、非浸潤性）、初診時の CRP 値、LDH 値（正常、高値）、最終切除縁（wide 以上、未満）、局所再発（有、無）、組織亜型（ordinary type、それ以外）、血管侵襲（有、無）、悪性度（Grade 1、Grade 2、3）

各因子ごとに 2 群に振り分け、その 2 群間で遠隔転移の出現に有意な差がみられるかを検定した。

各群の遠隔転移なし生存率曲線を Kaplan-Meier 法で求め、log-rank 検定を用いて単変量解析を行った。また、単変量解析で $p < 0.1$ の因子については Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量解析

を行った。全ての検定で $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

（倫理面への配慮）

retrospective な研究であり、対象患者から書面による同意はとっていない。しかし、研究を実行するにあたり対象患者の特定ができないように十分に配慮した。また、治療にあたっては、治療法の選択肢について患者に十分に説明し、患者自身が治療法を選択できるように配慮した。

C. 結果

単変量解析では、年齢 70 才以上 ($p=0.0098$)、切除縁不十分 ($p=0.0158$)、局所再発あり ($p=0.0074$)、血管侵襲あり ($p=0.0028$)、が遠隔転移出現の有意なリスクファクターであった。多変量解析では、血管侵襲あり ($p=0.0390$)、のみが遠隔転移出現の有意なリスクファクターであった。Risk ratio は 3.277 で、血管侵襲のある例はない例より転移を生じる危険性が約 3.3 倍も高いことがわかった。

D. 考察

肉腫の転移は主に血行性に生じる。転移成立の必要条件として、腫瘍の血管内侵襲があげられる。血管侵襲は、多くの悪性腫瘍で予後不良因子としてあげられている。しかし、予後不良因子にはならないとの報告もあり、軟部腫瘍領域での検討はほとんどない。そこで今回血管侵襲の有無が遠隔転移出現のリスクファクターになるかを検討したところ、血管侵襲のある症例は有意に遠隔転移を生じていた。

これらの結果から、「腫瘍の血管侵襲がみられる例では術後に化学療法を行う。血管侵襲がみられない例では術後に化学療法を行わず経過を観察

する。」という治療戦略が考えられる。しかし、血管侵襲がみられる例で必ず化学療法が効くという保証もなく、化学療法が患者に利益をもたらすという evidence もない。evidence のない治療を患者に行うということになれば、倫理的な問題にもなる。

E. 結論

血管侵襲あり、のリスクファクターを持つ悪性線維性組織球腫の患者は遠隔転移出現の可能性が高く、術後に抗がん剤治療を行うなど何らかの手をうつ必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

Yonemoto T, Tatezaki 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.

2. 学会発表

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76回 日本整形外科学会 学術集会
2003. 5. 22-25

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 日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会

2003. 7. 11-12

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 日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
2003. 7. 11-12

木村健司, 舘崎慎一郎, 他
尺骨近位部 Ewing 肉腫.
第36回 日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
2003. 7. 11-12

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

骨軟部肉腫手術不能症例の動注療法に関する研究

分担研究者 高橋 満 県立静岡がんセンター整形外科部長

研究要旨 手術不可能な骨軟部肉腫症例に対して、リザーバーを用いた抗癌剤動注と放射線治療の併用療法を行った。カルボプラチンの動注は安全で、QOL を損なわず長期の局所腫瘍縮小効果が得られた。

A. 研究目的

高齢者や巨大腫瘍あるいは肺転移を有するため、手術が不可能な骨軟部肉腫症例に対する、リザーバーを用いた抗癌剤動注と放射線治療併用療法の長期成績と問題点を明らかにすること。

B. 研究方法

対象は手術が不可能と判断された骨軟部肉腫症例 11 例。糖尿病や腎機能障害が無く、治療を要する心疾患を有さない男性 7 例、女性 4 例。平均年齢は 55 才(26~83 歳)。平均経過観察期間は 44 ヶ月である。うちわけは骨肉腫 5 例、軟部肉腫 6 例。発生部位は骨盤 6 例、胸椎 1 例、後腹膜腔 2 例、大腿 2 例である。

全例リザーバーから動注化学療法を行った。抗癌剤は主にカルボプラチンを使用した。年齢が比較的若い 6 例では初期にシスプラチンを使用した。カルボプラチンは 200~400mg/m²を 4-8 週間隔で投与した。放射線療法は全例に、温熱療法は 3 例に併用した。

（倫理面への配慮）

対象となったすべての患者に対して、局所進行例で根治手術不能であること、標準的治療法が確立されていないことを説明し、本研究の適格条件を満たしていることを説明した。十分な説明のもと、文書によりインフォームドコンセントを行った。

C. 研究結果

1) 局所抗腫瘍効果： 2 年以上局所腫瘍縮小が維持された症例は 6 例、1 年以上局所腫瘍の増大がなかったものが 2 例、局所コントロール不十分であった症例は 3 例であった。

2) 生命予後： 2 年生存率 64%、5 年生存率

38%であり、4 例は現在生存中である。

3) 合併症： 腫瘍血流の変化あるいは閉塞のために 4 例でリザーバーの入れ替えを要した。化学療法の副作用としてはシスプラチンによる電解質異常 1 例、Grade 4 の骨髄抑制 1 例、治療中の骨折が 2 例であった。

D. 考察

大量補液を要するシスプラチンや、心筋障害性の強いアドリアマイシンの動注は高齢者には不可能である。若年者でも局所コントロールを目的として長期にわたり投与することは難しい。一方、カルボプラチンの動注は安全で、QOL を損なわず局所腫瘍縮小効果が得られた。また 3 例は治療開始後 5 年以上経過した現在も生存中で、腫瘍増殖抑制により、予想以上の延命効果が得られた。

E. 結論

手術不能な症例に対するカルボプラチンによる動注化学療法と放射線治療の併用は、長期にわたる局所腫瘍縮小効果が得られることにより、QOL に関しても有用な方法であった。高齢者にも十分可能で、しかも治療効果が高かった。

F. 健康危険情報

嘔気の訴えは軽度で、治療継続の障害となる程の骨髄抑制は出現しなかった。また、シスプラチンの動注で頻発した皮膚障害も、カルボプラチンの動注では出現しなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術

集会：2003, 7, 11

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 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術

集会：2003, 7, 11

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得

「なし」

2. 実用新案登録

「なし」

3. その他

「なし」

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	中村孝志 (編集)	別冊整形外科43 骨・軟部腫瘍の診断と治療	南江堂	東京	2003	2-6
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ナーゼ (MMF) の働き	中村孝志 (編集)	別冊整形外科43 骨・軟部腫瘍の診断と治療	南江堂	東京	2003	49-53
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	中村孝志 (編集)	別冊整形外科43 骨・軟部腫瘍の診断と治療	南江堂	東京	2003	94-99
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	中村孝志 (編集)	別冊整形外科43 骨・軟部腫瘍の診断と治療	南江堂	東京	2003	213-217
岩本幸英	骨肉腫	大関武彦、 他 (編集)	今日の小児治療指針 第13版	医学書院	東京	2003	556-557
岩本幸英	骨・軟部腫瘍の診断と治療	平澤泰介、 他 (編集)	先端医療シリーズ22整形外科 整形外科の最新医療	先端医療技術研究所	東京	2003	302-305
播谷勝三、岩本幸英 (分担執筆)	仙骨・脊索腫の手術	岩本幸英、 他 (編集)	新 OS NOW 新世代の整形外科手術 No. 19	メジカルビュー社	東京	2003	34-39
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	長野昭、 岩本幸英 (編集)	ゴールドスタンダード整形外科 診断・検査・画像診断	南江堂	東京	2003	303-322
岩本幸英	悪性骨・軟部腫瘍の化学療法	二ノ宮節夫 他 (編集)	今日の整形外科治療指針	南江堂	東京	2004	198-201
中馬広一	骨盤内の軟部悪性腫瘍の手術	岩本幸英、 他 (編集)	新 OS NOW 新世代の整形外科手術、No. 19	メジカルビュー社	東京	2003	45-55
中馬広一	悪性骨・軟部腫瘍の治療	日本臨床腫瘍学会編	臨床腫瘍学	癌と化学療法社	東京	2003	842-860
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	中村孝志 (編集)	別冊整形外科43 骨・軟部腫瘍の診断と治療	南江堂	東京	2003	84-88
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、 他 (編集)	新 OS NOW 新世代の整形外科手術 No. 19	メジカルビュー社	東京	2003	10-17
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縁縮小の可能性の検討	中村孝志 (編集)	別冊整形外科43 骨・軟部腫瘍の診断と治療	南江堂	東京	2003	177-180

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	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	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	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. Parhol.	201	487-495	2003
Naka T, Iwamoto Y, et al.	Skull base and nonskull base chordomas.	Cancer	98	1935-1941	2003
Matsunobu T, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.	The prognostic and therapeutic relevance of p27kip1 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	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	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	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	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	372-378	2003
Hiroshi Moritake, Hirokazu Chuman, et al.	Prognostic significance of elevated lactate dehydrogenase and creatine kinase in patients with rhabdomyosarcoma.	Med. Pediatr. Oncol.	40	187-197	2003
Umio Yamaguchi, Hirokazu Chuman, et al.	Sclerosing perineurioma: A clinicopathological study of five cases and diagnostic utility of immunohistochemical staining for GLUT1.	Virchows Arch.	443	159-163	2003
U Yamaguchi, H Chuman, et al.	Low grade malignant peripheral nerve sheath tumour: varied cytological and histological patterns.	J. Clin. Pathol.	56	826-830	2003
中馬広一	悪性線維性組織球腫	Jpn. J. Cancer Chemother.	30	626-633	2003
川井章、中馬広一 他	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
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	0957-1960	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	2003