

200400476B

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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～16年度 総合研究報告書

主任研究者 岩本 幸英

平成17(2005)年 3月

目 次

I. 総合研究報告

- 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. 研究成果の刊行に関する一覧表 41

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総合研究報告書

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、肉腫の薬剤耐性や転移のメカニズムの解析も進め、MDR1等の多剤耐性遺伝子に対する阻害剤の併用が耐性克服に有用であること、細胞骨格制御因子であるFAKのリン酸化が肉腫細胞の浸潤能の亢進に重要であることが示唆された。また、軟部肉腫における腫瘍随伴症候群の病態解明、手術不能例、進行再発例に対する治療戦略の開発、術前MRI画像による至適切除縁の決定法についても検討を加えた。CGH法による染色体変異の解析により、軟部肉腫の診断に有用な特徴的変異や予後予測因子が同定された。また、肉腫におけるhTERT、FGF、c-kit、HER2、BMPなどの発現や意義に関する検討を行い、新しい分子標的治療の可能性を模索した。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の開発も実施した。

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

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（平成14年、15年度）

岡山大学大学院医歯学総合研究科整形外科 教授

尾崎 敏文（平成16年度より）

岡山大学大学院医歯学総合研究科整形外科講師

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 講師

和田 卓郎

札幌医科大学医学部整形外科 助教授

井須 和男

北海道がんセンター整形外科 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、エピルビシン(EPI)+IFO療法による術後化学療法の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の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、軟部肉腫における腫瘍随伴症候群の病態解明、手術不能例、進行再発例に対する治療戦略の開発、術前MRI画像による至適切除縁の決定等についても検討を加えた。

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や肉腫細胞の浸潤・転移の制御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および浸潤・転移の分子機構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変異解析の有用性を検証した。肉腫におけるhTERT、FGF、c-kit、HER2、BMPなどの発現や意義に関する検討を行い、新しい分子標的治療の可能性を模索した。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20~65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) AJCC病期分類でStage III (T2bN0M0)、6) MRIでの評価可能病変を有する、7) 切除可能、8) 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。

肉腫の薬剤耐性機序および浸潤・転移の分子機構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。これらのポンプの阻害剤を投与し、薬剤耐性が克服可能かを検討した。線維肉腫細胞株に GFP 遺伝子を恒久的に導入し、細胞の挙動が明確に追跡可能な系を構築した。その細胞を用い、in vivo での肉腫細胞の浸潤・転移の様子を観察した。同時に細胞の運動能を制御する因子である FAK の活性化状態について調べ、FAK を介するシグナル伝達の関与について検討した。

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。

軟部肉腫の治療戦略の開発に関する研究

軟部肉腫患者においてしばしば認められる腫瘍随伴症候群の病態解明と臨床的意義について検討した。また、手術不能例、進行再発例に対する有効な化学療法の開発を行った。術前 MRI 画像による至適切除縁の決定法等についても検討を加えた。

比較ゲノムハイブリダイゼーション(CGH)法を用いた悪性軟部腫瘍の染色体変異の解析

各種の軟部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。

肉腫に対する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 FGF のシグナル伝達経路とその分子標的としての有用性について検討した。また、滑膜肉腫に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 FK228 の効果についても検討した。軟部肉腫や Ewing 肉腫における c-kit,HER2/neu 発現についても解析を加えた。悪性線維性組織球腫における BMP-2 の発現と予後との相関について検討した。

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合成し、HLA-A24 陽性の滑膜肉腫患者 6 例に対して第 1 相臨床試験を実施した。

WT1 遺伝子産物を標的とした腫瘍特異的免疫療法

悪性骨軟部腫瘍で高率に過剰発現している WT1 遺伝子産物を標的として、WT1 ペプチドを用いた腫瘍ワクチン療法を開発し、6 例の悪性骨軟部腫瘍患者に対し第 1/2 相臨床試験を実施した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および我が国の「臨床研究に関する倫理指針」従い以下を遵守する。

- 1) プロトコールの IRB (倫理審査委員会) 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：JCOG を構成する他の研究班の主任研究者等と協力して、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。今年度は各施設でのIRB審査を経て、症例登録を開始した。現在の登録症例数は4例である。今後の年次計画としては、平成17年度；症例集積、モニタリング、中間解析、平成18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および浸潤・転移の分子機構の解明とその克服に関する研究

肉腫の薬剤耐性機序に関する研究では、ADMを段階的に増量し長期間継代することにより各種の薬剤耐性株を作成した。これらの細胞を用いた検討では、薬剤排泄ポンプである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。これらのポンプの阻害剤を使用することでこの薬剤耐性は部分的に克服できた。浸潤・転移の分子機構の解析では、GFP導入細胞の挙動が1細胞のレベルで追跡可能なシステムが構築できた。マウスを用いたin vivoの実験で、肉腫細胞が浸潤していく際に、細胞内のFAKのリン酸化が亢進し、FAKが活性化することが判明した。この活性化は浸潤している辺縁部の細胞にのみ見られ、中心部分の細胞ではFAKリン酸化は生じていなかった。

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。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、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3cm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1cm 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。

軟部肉腫の治療戦略の開発に関する研究

成人軟部悪性腫瘍に対するVP16単剤の奏効率は

10%程度であるが、IFO との相乗効果が報告されていることから、IFO+VP16 併用化学療法の効果について検討した。成人発生非円形細胞肉腫 22 例に実施した結果、PR6 例、NC14 例で、奏効率は 27%であった。有害事象として骨髄抑制による発熱が 10%であり、比較的毒性は軽く、中・高齢者に対する化学療法として応用も十分可能であった。奏効率は低いものの新しい治療レジメンとして有望と考えられた。また、粘液脂肪肉腫に対する IFO-VP16、DOX-CDDP 交互療法の効果についても検討した。7 例中 PR 4 例であり比較的高い奏効率が得られた。

また、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も検討した。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。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。また、7 例の手術不能の軟部肉腫進行例に対して CDDP を用いた動注療法と放射線療法を施行した結果では、治療終了後 3 週間以内に PR となった症例はなかったが、脊柱近傍発生の 2 例で脊柱管内の腫瘍が消失した。切除を行わなかった 4 例中 3 例で経過とともに腫瘍は縮小し、臨床的にも疼痛が改善し ADL が維持された。腫瘍死した 5 例の生存期間は 5 から 15 ヶ月、中央値 11 ヶ月であり腫瘍の再増殖はなかった。2 例は 33 ヶ月、34 ヶ月で生存中である。高悪性度軟部腫瘍では高 CRP 血症や白血球、血小板増加などの腫瘍随伴症候群を伴う症例が多い。そこで、腫瘍随伴症候群を伴う悪性線維性組織球腫における、臨床因子との相関と腫瘍随伴症候群の原因究明を行った。46 例の悪性線維性組織球腫の解析では、65%の症例が術前高 CRP 血症を呈していた。予後との相関では無病生存率、生存率ともに有意に高 CRP 血症群が不良であった。臨床因子との相関では、高 CRP 群は腫瘍サイズ、腫瘍の深さ、組織学的悪性度、等と有意な相関が認められた。また高 CRP 血症 7 例で測定した IL-6 値は総て上昇が認められており、IL-6 が高 CRP 血症と関係していることが示唆された。逆にその receptor は発現が少ないこと、sIL-6R の投与により細胞内 stress fiber が増強し浸潤能と増殖能が抑制されるこ

と、それらの signal 伝達が STAT3 と MAPK のリン酸化を通じて行われることを解明した。

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変異の解析

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、CTSB、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。悪性線維性組織球腫の CGH 法による解析では、全例何らかの変異を認めた。特に変異の多かった領域は gain : 1p, 4p, 5p, 12q, loss : 2q, 3p, 16q, 19p であった。CGH の結果と臨床的な予後との比較では、6p12、18q11.2 の gain、2q37 の loss で予後との相関を認めた。

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。

肉腫に対する分子標的治療の開発

滑膜肉腫細胞株における FGF シグナルの解析では、23 種類の FGF のうち FGF2、8、9、11 及び 18 遺伝子が 5 株において共通して発現していた。受容体に関しては、FGFR2b 以外の受容体を発現しており、自己分泌機構の存在が伺われた。また、原発巣組織腫瘍での遺伝子発現解析では、FGF に関しては細胞株同様上記 5 種類の FGF の発現が共通して認められた。しかし FGFR に関してはやや異なり、細胞系では陰性であった上皮細胞関連 FGFR である FGFR2b が特に二相性滑膜肉腫の症例で陽性であった。組換え FGF 蛋白、特に FGF8 の添加により全ての滑膜肉腫細胞株において増殖促進効果が認められ、これは ERK 及び p38 蛋白のリン酸化の亢進を伴っていた。一方、FGFR 特異的阻害剤

(SU5402 及び PD166866) は濃度依存性に 5 種類の滑膜肉腫細胞株全てに対し増殖抑制効果を示した。滑膜肉腫において FGF8 を中心とした FGF シグナルは自己分泌機構を介して ERK のリン酸化による増殖促進作用をもち、FGFR 特異的阻害剤は、そのシグナルを阻害することで細胞周期を停止させ増殖を阻害することが判明した。

また、滑膜肉腫細胞株 5 株を用いて、FK228 を投与し MTT assay を行ったところ、濃度依存的に増殖抑制効果を示した。IC50 は滑膜肉腫に対しては 0.02-0.2nM であった。In vivo においても、FK228 投与群では著明な腫瘍の縮小を認めた。滑膜肉腫細胞株に対する FK228 の腫瘍増殖抑制効果は、今までに報告された他の腫瘍細胞株よりも遥かに低濃度であった。

また、Ewing 肉腫における c-kit の発現を調べ、これらの臨床病理学的因子との関連につき検討を行ったところ、c-kit の発現は 21 例中 9 例 (47%) に認めると、予後を含め各臨床病理学的因子については全ての項目で c-kit の発現との関連は認めなかった。Ewing 肉腫における c-kit の発現は予後因子とはならないことが示唆された。さらに、398 例の軟部肉腫の免疫組織学的検討の結果、骨外性 Ewing 肉腫 25% と血管肉腫 13% に c-kit が比較的高く発現しているが、その他はほぼ陰性であった。C-kit 陽性の症例は全症例の 3% に過ぎなかった。Glivec の効果が期待できる同じタイプの増殖因子レセプターである platelet-derived growth factor receptor alpha(PDGFRα)遺伝子の変異もほとんど検出されなかった。一方、HER 2/neu(c-erbB 2)の発現は軟部肉腫 281 例中 168 例 (60%) において陽性であった。特に、多形型悪性線維性組織球腫、粘液線維肉腫、悪性末梢神経症種、滑膜肉腫、平滑筋肉腫でその発現率が高く、過剰発現を示した患者は予後不良であった。悪性度、病期と相関性が認められた。悪性線維性組織球腫の予後因子を検索する目的で、BMP-2 (Bone Morphogenetic Protein-2) の発現の予後に及ぼす影響を免疫組織学的に検討したところ、単変量、多変量解析の結果、BMP-2 高発現群は低発現群に比して有意に予後が良いことが明らかとなった。

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。

切除不能の滑膜肉腫進行例 6 例を対象とし、9-mer のペプチド (SYT-SSX B:GYDQIMPCK) を 2 週ごとに合計 6 回皮下投与した。投与量は最初の 3 例が 0.1mg、その後の 2 例が 1mg であった。1 例で 1 回目のワクチン投与後に微熱がみられたが、他の有害事象の発生はなかった。遅延型過敏反応は全例で陰性であった。6 例中 5 例で病状が進行したが、1 例では腫瘍増大が抑制され NC と判定された。3 例で末梢血中の CTL 存在頻度が増加した。腫瘍増大が抑制された 1 例では CTL 頻度が減少した。これら 4 例ではペプチド特異的 CTL の誘導が可能であった。

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。現在までに 6 例の悪性骨軟部腫瘍患者に WT1 ペプチド療法を実施した。組織診断別の内訳は、軟部肉腫が 4 例(PNET 2 例、悪性線維性組織球腫 1 例、線維肉腫 1 例)、骨腫瘍が 2 例(淡明細胞軟骨肉腫 1 例、間葉性軟骨肉腫 1 例)である。比較的進行例が多く、明らかに臨床的に WT1 ペプチド療法の有効性を示した症例は未だ認めていない。安全性については、本ワクチン療法に伴う重篤な副作用は皮内投与局所の発赤・腫脹以外見られていない。

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。

また、手術不能例や転移を有する症例など進行例に対しても、抗癌剤動注などの工夫を行うことで効果が期待できる可能性を示唆され、症例数を増やした多施設での臨床研究を行う必要があると考えられた。高悪性度軟部腫瘍において腫瘍随伴症候群を伴う症例は予後が不良であり、IL-6が関係していることが示唆された。それらのシグナル伝達はSTAT3とMAPKのリン酸化を通じて行われていることから、このシグナル系路を標的とした治療法開発の可能性が考えられる。

肉腫の薬剤耐性機序の解明に関する研究では、我々の樹立した肉腫での耐性株は、薬剤耐性関連遺伝子の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た。これらのポンプの阻害剤を使用することでこの薬剤耐性は部分的に克服できたことから、難治性の肉腫に対する化学療法においては、MDR1やMRP1の阻害薬との併用が有用であると考えられた。浸潤・転移の分子機構の解析では、GFP導入細胞を用いたin vivoでの検討で、肉腫細胞が実際に周囲組織へ浸潤していく際に、細胞内のFAKのリン酸化が特異的に亢進し、FAKが活性化することが判明した。従って、FAKを標的とした分子標的治療は、肉腫の浸潤・転移の

制御に有効である可能性が示唆された。

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。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難かった。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。

滑膜肉腫でのFGFシグナルの意義に関しては、滑膜肉腫ではFGF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。滑膜肉腫細胞株に対するFK228の腫瘍増殖抑制効果は、今までに報告された他の腫瘍細胞株よりも遥かに低濃度であり、有効な治療法となる可能性がある。一方、HER2/neu(c-erbB2)遺伝子は第17染色体に位置し、185kDの膜貫通型チロシンキナーゼであるHER2蛋白をコードする。HER2/neu蛋白はEGF受容体を構成する4つの膜蛋白の一つであるが、軟部肉腫での発現率は非常に高く、過剰発現を示した患者は予後不良であった。分子標的治療のターゲットとして有望であることを示唆する結果であった。

滑膜肉腫に対する免疫療法では6例中1例で腫瘍増大が抑制されたが、その頻度は高いものではなかった。今後はIFAやGM-CSFなどアジュバントの併用、昨年度合成した改変ペプチドを使用することによって、より高い奏効率が得られるものと考えている。また、腫瘍増大が抑制された例でCTLの頻度が減少した点は興味深い。CTLが末梢血から腫瘍に動員された可能性が考えられる。

WT1ペプチド腫瘍ワクチン療法に関しては、悪性骨軟部腫瘍においては臨床的に有効な症例は未だ認められないが、他の癌種では脳腫瘍や乳癌の一部で有効と思われる症例がみられている。今後さ

らに症例を増やし、悪性骨軟部腫瘍においても有効例を探索・評価することにより、腫瘍特異的免疫療法の確立を目指す予定である。

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。今年度は各施設での IRB 審査を経て、症例登録を開始している。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、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おり、その阻害剤の併用が耐性克服に有用と考えられた。肉腫の浸潤・転移には FAK が深く関与しており、その制御が転移抑制に重要であることが示された。また、CGH 法による染色体変異の解析は、悪性軟部腫瘍の診断や予後予測に有用である可能性が示唆された。FGF シグナルや HER2、BMP などの分子が新しい分子標的治療のターゲットになりうると考えられた。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は、奏効例はまだ見られないものの、症例を増やし治療法開発を継続する予定である。

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

平成14年度

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 β -catenin mRNA expression and mutated β -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.
 β -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
- 播谷勝三、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) ,94(3):271-
276, 2003
- 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
histiocyoma.
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, 舘崎慎一郎 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

平成 15 年度

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 non-skull base chordomas.

Cancer, 98(9): 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., 10:1003-1012, 2004

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, 104(2):175-178, 2003

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-Flil1 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
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, Hosen 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*, 23:107-14, 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* 29(6) 123-126, 2004

Umehara N, Ozaki T, Inoue H, et al. Influence of telomerase activity on bone and soft tissue tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*, 30 (7) 411-416, 2004.

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
Concomitant tumor resistance in patients with osteosarcoma- a clue to new therapeutic strategy for osteosarcoma. *J Bone Joint Surg (Br)*, 86(1)143-147, 2004
- 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.
- 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
- 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
- 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, 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.
- 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
- 平成 16 年度
Kawaguchi K, Iwamoto Y, et al.
Decreased expression of transforming growth factor-*B* II receptor is associated with that of p27KIP1 in giant cell tumor of bone: A possible link between transforming growth factor-*B* and cell cycle-related protein.
Human Pathology 35: 61-68, 2004
- Takahira T, Iwamoto Y, et al.
Microsatellite instability and p53 mutation associated with tumor progression in dermatofibrosarcoma protuberans.
Human Pathology 35: 240-245, 2004
- Saito T, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.
PTEN and other tumor suppressor gene mutations as secondary genetic alterations in synovial sarcoma.
Oncology Reports 11: 1011-1015, 2004
- Matsunobu T, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.
The prognostic and therapeutic relevance of p27kip1 in Ewing's family tumors.
Clin. Cancer Res., 10: 1003-1012, 2004
- Oda Y, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.
Low-grade fibromyxoid sarcoma versus low-grade myxofibrosarcoma in the extremities and trunk. A comparison of clinicopathological and immunohistochemical features
Histopathology 45:29-38, 2004
- Takahira T, Iwamoto Y, et al.
Alterations of the p16^{INK4a}/p14^{ARF} pathway in clear cell sarcoma
Cancer Sci. 95(8):651-655, 2004
- Kawaguchi K, Iwamoto Y, et al.
Death-Associated Protein Kinase (DAP Kinase) Alteration in Soft Tissue Leiomyosarcoma: Promoter Methylation or Homozygous Deletion Is Associated With a Loss of DAP Kinase Expression
Hum Pathol, 35(10):1266-1271, 2004
- Saito T, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.
E-cadherin mutation and Snail overexpression as alternative mechanisms of E-cadherin inactivation in synovial sarcoma
Oncogene, 23:8629-8638, 2004
- 細川哲、田仲和宏、松田秀一、播谷勝三、三浦裕正、岩本幸英、小林周、小田義直
当科における手の腫瘍症例の検討
災害外科と整形外科, 53: 166-169, 2004
- 泉貞有、小田義直、松田秀一、田仲和宏、岩本幸英、恒吉正澄
脛腓骨同時発生の osteofibrous dysplasia の 1 例
診断病理 21(3):251-253, 2004
- Kuwano M, Oda Y, Izumi H, Yang S, Uchiumi T, Iwamoto Y, Toi M, Fujii T, Yamana H, Kinoshita H, Kamura T, Tsuneyoshi M, Yasumoto K, Kohno K
The role of nuclear Y-box binding protein 1 as a global marker in drug resistance
Mol Cancer Ther, 3(11):1485-1492, 2004

- 岩本幸英
癌の骨転移の診断における Pitfalls
骨・関節・靭帯, 17(4): 406-408, 2004
- 岩本幸英
第 76 回日本整形外科学会学術総会シンポジウム
「私の患肢温存手術」序文
日整会誌, 78: 143-145, 2004
- 松延知哉、岩本幸英
原発性骨腫瘍
THE BONE, 18(5): 47-52, 2004-9
- 岩本幸英
骨軟部腫瘍の基本戦略と目標
日本医師会雑誌, 132(7), 989-991, 2004
- 田仲和宏、岩本幸英
Ewing 肉腫の発癌機構と分子標的治療
整形外科, 55(10): 1322, 2004
- 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、医学書院、東京、2004
- 岩本幸英
全身性疾患 第3章 骨・軟部腫瘍
神中整形外科学 改訂 22 版, 上巻, 杉岡洋一監修, 岩本幸英編集, pp571-694, 南江堂, 東京, 2004
- Umio Yamaguchi, Tadashi Hasegawa, Taizo Masuda, Shigeki Sekine, Akira Kawai, Hirokazu Chuman, Tadakazu Shimoda: Differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumor and other spindle cell tumors in the gastrointestinal tract based on immunohistochemical analysis. Virchows Arch 445: 142-150, 2004.
- Umio Yamaguchi, Tadashi Hasegawa, Shinji Sakurai, Yuji Sakuma, Yutaka Takazawa, Tsunekazu Hishima, Tomoko Mitsuhashi, Shigeki Sekine, Hirokazu Chuman, Tadakazu Shimoda: Interobserver variability in histologic recognition, interpretation of KIT immunostaining and determining MIB-1 labeling indices in gastrointestinal stromal tumors and other spindle cell tumors of the gastrointestinal tract. Appl Immunohistochem Mol Morphol (In press) 2004.
- 川井章、伊藤康正、山口洋、中馬広一、別府保男、長谷川匡
淡明細胞軟骨肉腫
整形外科 南江堂 54 (7) : 828-829, 2003.
- 中馬広一
進行性再発骨軟部肉腫に対する化学療法の現状
癌と化学療法
癌と化学療法社 31 (9) : 1331-1339, 2004.
- 山口洋 (分担執筆)
軟部腫瘍 がん化学療法看護 2004 年度版
南光堂 2004.
- 山口洋、長谷川匡
軟部肉腫の病理診断と治療 (特集) 癌と化学療法
癌と化学療法社 31 (9) : 1340-1345, 2004.
- 川井章、中馬広一、伊藤康正、山口洋、森本裕樹、別府保男
がん骨転移の疫学 (特集)
骨・関節・靭帯 アークメディア
17 (4) : 363-367, 2004.
- 川井章、別府保男、中馬広一、伊藤康正、山口洋、森本裕樹
シンポジウム 高齢者骨・軟部腫瘍の治療
高齢者骨・軟部腫瘍の治療成績—わが国の現状—
日本整形外科学会雑誌 78 : 377-381, 2004.
- Asano N Yamazaki T Seto M Matsumine A Yoshikawa H Uchida A
The expression and prognostic significance of bone morphogenetic protein-2 in patients with malignant fibrous histiocytoma
J Bone Joint Surg 86B:607-612 2004
- Matsumine A Myoui A Kusuzaki K Araki N Seto M Yoshikawa H Uchida A
Calcium hydroxyapatite ceramic implants in bone tumor surgery
J Bone Joint Surg 86B:719-725 2004

- Asanuma K Wakabayashi H Hayashi T Okuyama N Seto M Matsumine A Kusuzaki k Uchida A Thrombin Inhibitor, Argatroban, Prevents Tumor Cell Migration and Bone Metastasis *Oncology* 67:166-173 2004
- Kudawara I Araki N Myoui A Kato Y Uchida A Yoshikawa H New cell lines chondrocytic phenotypes from human chondrosarcoma *Virchow Arch* 444:577-586 2004
- Uchida A Wakabayashi H Okuyama N Matsumine A Kusuzaki K Metastatic bone disease: pathogenesis and strategies for treatment *J Orthop Sci* 9:415-420 2004
- Fukuda A Kusuzaki K Hirata H Matsubara T Seto M Matsumine A Uchida A Metastasis of malignant peripheral nerve sheath tumor to free vascularized myocutaneous flap *Oncol Rep* 13:295-297 2005
- Yoshida K Kusuzaki K Matsubara T Matsumine A Kumamoto T Komada Y Naka N Uchida A Periosteal Ewing's sarcoma treated by photodynamic therapy with acridine orange *Oncol Rep* 13-279-282 2005
- Ochi, K., Daigo, Y., Katagiri, T., Nagayama, S., Tsunoda, T., Myoui, A., Naka, N., Araki, N., Kudawara, I., Ieguchi, M., Toyama, Y., Toguchida, J., Yoshikawa, H., Nakamura, Y.: Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma by gene-expression profiles. *International Journal of Oncology*, 24:647-655, 2004.
- Sakaura, H., Hosono, N., Mukai, Y., Ishii, T., Yonenobu, K., Yoshikawa, H.: Outcome of total en bloc spondylectomy for solitary metastasis of the thoracolumbar spine. *Journal of Spinal Disorders and Tech.*, 17:297-300, 2004.
- Kudawara, I., Araki, N., Myoui, A., Uchida, A., Fukuda, H., Yoshikawa, H.: Synovial sarcoma after chemotherapy for osteosarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 418:198-201, 2004.
- Asano, N., Yamazaki, T., Seto, M., Matsumine, A., Yoshikawa, H., Uchida, A.: The expression and prognostic significance of bone morphogenetic protein-2 in patients with malignant fibrous histiocytoma. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 86 B:607-612, 2004.
- Yoshikawa, H., Nakase, T., Myoui, A., Ueda, T.: Bone morphogenetic proteins in bone tumors. *Journal of Orthopaedic Science*, 9:334-340, 2004.
- Fang, Z., Matsumoto, S., Ae K., Kawaguchi, N., Yoshikawa, H., Ueda, T., Ishii, T., Araki, N., Kito, M: Postradiation soft tissue sarcoma: a multiinstitutional analysis of 14 cases in Japan. *Journal of Orthopaedic Science*, 9:242-246, 2004.
- Nakanishi, H., Araki, N., Joyama, S., Higuchi, C., Mano, M., Ishiguro, S., Itoh, K., Ueda, T., Yoshikawa, H.: Myxoid Liposarcoma With Adipocytic Maturation: Detection of TLS/CHOP Fusion Gene Transcript. *Diagn Mol Pathol*, 13:92-96, 2004.
- Nakanishi, H., Araki, N., Kuratsu, S., Narahara, H., Ishikawa, O., Yoshikawa, H.: Skeletal metastasis in patients with gastric cancer. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 423:208-212, 2004.
- Higashiyama, M., Kodama, K., Takami, K., Higaki, N., Yamada, T., Mano, M., Tsukamoto Y, Araki N, Yoshikawa, H.: Surgical treatment of bone metastasis followed by a primary lung cancer lesion: report of a case. *Surgery Today*, 34:600-605, 2004.
- Ida, K., Kawaguchi, S., Sato, Y., Tsukahara, T., Nabeta, Y., Sahara, H., Ikeda, H., Torigoe, T., Ichimiya, S., Kamiguchi, K., Wada, T., Nagoya, S., Hiraga, H., Kawai, A., Ishii, T., Araki, N., Myoui, A., Matsumoto, S., Ozaki, T., Yoshikawa, H., Yamashita, T., Sato, N.: Crisscross CTL induction by SYT-SSX junction peptide and its HLA-A*2402 anchor substitute. *Journal of*