

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  
(臨床研究実施チームの整備)

平成 16 年度 総括研究報告書

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

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（臨床研究実施チームの整備）

主任研究者 岩本 幸英 九州大学大学院医学研究院整形外科 教授

研究要旨 四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍は、円形細胞肉腫と非円形細胞肉腫に大別され、後者が大多数を占める。円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は証明されているが、非円形細胞肉腫に対しては世界的にも未だ標準治療が確立されていない。現在の高悪性度非円形細胞肉腫の治療の基本は外科的切除であるが、手術単独の10年生存率は約35%と低く、標準治療とは言い難い。術前・術後の化学療法が試みられているが、大規模比較試験によって有用性が証明された治療法は未だ存在しない。我が国では、進行例に対しては、最近 ADM+CPM+IFO 併用化学療法 Phase II study が行われたのみである。本研究は、四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍の大部分を占める非円形細胞肉腫に対する標準治療を確立することを目的とする。現時点でもっとも有効性が期待され実施可能と考えられる ADM+IFO 併用術前術後化学療法の有効性と安全性を Phase II study 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 Phase III study 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、悪性骨軟部腫瘍における薬剤耐性や浸潤・転移のメカニズムについても解析を進めた。多剤耐性や転移に対する新しい有効な治療法の開発が今後の課題と考えている

A. 採択された研究事業での研究概要

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、世界的にも未だ確定しておらず、外科的切除が治療の中心である。しかし、高率な肺転移発生のために手術単独による10年生存率は約35%と不良であり、全身的治療法としての有効な化学療法確立が重要である。欧米における非円形細胞肉腫進行例に対する臨床試験で、アドリアマイシン(ADM)とイホマイド(IFO)の高い奏効率が示されており、この2剤が現時点におけるキードラッグと考えられる。他の薬剤はこの2剤よりも奏効性が劣っている。一方、手術と併用した補助化学療法に関しては有効性を示すデータに乏しいが、ADMを中心とした補助化学療法の臨床試験を集め

たメタアナリシスの結果、IFOを含んでいない、薬剤強度が低いなどの問題はあっても、予後改善の可能性が示された。最近、イタリアのグループからエピルピシン(EPI)とIFOの併用による術後化学療法が、手術単独に比して生命予後を有意に改善することが報告された。我が国においても、四肢原発の非円形細胞軟部肉腫の生命予後改善のために、手術と併用する有効な化学療法を確立することが重要である。しかし、我が国においては、進行例に対するADM+CPM+IFOのPhase II studyが最近行われたのみであり、軟部肉腫に対する補助化学療法Phase II studyが存在しておらず、Phase III studyを行うための基礎が成立していない。また、我が国においてはEPIの肉腫に対する保険適応がない。そこで、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する補助化学療法の有効性と安全性を評価

する Phase II study を計画し、薬剤としては現時点で最も効果が期待でき、かつ骨肉腫に保険適応のある ADM+IFO 併用療法を用いることとした。プロトコール作成に当たっては Japan Clinical Oncology Group (JCOG) と綿密に協議を行い、科学的根拠に基づき倫理的にも妥当と考えられる試験計画を立案した。また、我が国で最も活発に四肢軟部肉腫の治療にあたっている 26 施設を含めた、強力な研究グループを組織した。ADM+IFO を術前 3 コース、術後 2 コースの計 5 コース行い、奏効率をプライマリエンドポイントとして有効性を評価する予定であり、現在症例登録が進行中である。本研究によって、ADM+IFO 療法の有効性が認められれば Phase III study 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。

しかし、一方で、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転移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、肉腫以外の治験も推進しており、平成 16 年度においては、関節リウマチに対する第 III 相試験 (MRA、症例数 13 例)、人工股関節臼蓋形成用カップの一般臨床試験 (Z-0301、症例数 35)、を実施した。

## B. 採択された研究事業での研究実績

「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 と綿密な討論を重ね、科学的根拠に基づき倫理的にも問題のない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。その概要は以下の通りである。

### 研究形式：

多施設共同第 II 相臨床試験であり、プライマリエンドポイントは奏効割合、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 (T2bNOM0)、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/m<sup>2</sup>/day (day 1-2)

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

以上を 3 週 1 コースとして術前 3 コース、術後 2

コースの計5コース実施する。

#### 外科的切除術：

術前化学療法終了後、3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Phase III study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低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考えられる。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。

#### 年次計画：

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。今年度は各施設でのIRB審査を経て、症例登録を開始した。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III相試験の開始準備開始、を予定している。

(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。

「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樹立したADM耐性株を用い、薬剤排泄ポンプであるMDR1およびMRP1等の薬剤耐性関連遺伝子の発現を調べた。また、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。その結果、薬剤排泄ポンプであるMDR1やMRP1の発現亢進が見られ、これが肉腫細胞の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。また、線維肉細胞株にGFP遺伝子を恒久的に導入し、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、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。その結果、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。

### C. 考察

高悪性度非円形細胞軟部肉腫の長期生存率は、現在標準と考えられている手術単独では約 35% と不良であり、治療成績の改善が求められている。死因の殆どは肺転移をはじめとする遠隔転移であるため、全身療法としての化学療法の確立が求められている。しかし、世界的に見ても、高悪性度非円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は未確定である。現時点で軟部肉腫に対し高い奏効性を示す薬剤は ADM と IFO とされており、実際に我々の進行例を対象とする Phase II study においても、ADM と IFO を含む化学療法の有効性が示されているが、これまでに化学療法による非円形細胞軟部肉腫進行例の生存率の改善を示した臨床研究は皆無である。即ち、非円形細胞軟部肉腫は化学療法感受性がさほど高くないため、化学療法により進行例の生命予後を改善するほどの効果は得られなかった。そこで、手術と併用した補助化学療法によって生命予後の向上を得ようとする臨床研究が立案され進行されつつあるが、標準的治療は未だ確立されていない。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 Phase II study が行われたが、本研究で対象とする切除可能な症例に対する集学的治療の国内臨床試験は皆無である。本研究によって、手術可能な非進行例に対する ADM+IFO 療法の有効性が認められれば、手術単独と手術+補助化学療法の間で Phase III study を

実施する予定であり、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。

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ため、有効な新規薬剤の出現が望めない現状においては、既存の抗癌剤に対する耐性克服や転移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る。こうした観点からの基礎的研究にも着手している。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。

また、肉腫以外の臨床治験の実施も計画しており、変形性関節症などの治験を行っていく予定である。その方面におけるノウハウも蓄積できると考えている。本研究により、治験・臨床研究レベルの向上を目指しており、世界的にも通用する質の高い臨床研究が実施可能な体制の整備に繋がると期待される。

### D. 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。

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績  
 厚生労働省のがん研究助成金に基づく多施設共同研究の代表者として、悪性骨腫瘍に対する標準的治療の確立のための臨床研究も行った。骨肉腫に対し、NECO-95J 共同プロトコールの第 II 相臨床試験を実施、63 例の解析の結果、5 年累積生存率は 85.5%、5 年無病生存率は 76.1%と極めて良好であった。このプロトコールは、世界的に見ても最も優れたレジメンの一つと考えられ、現時点での我が国における骨肉腫に対する標準的治療法として位置付けてよいと思われる。現在、第 III 相試験への移行を検討中である。また、高悪性度非円形細胞軟部肉腫の進行例に対する ADM+CPM+IFO の 3 剤併用療法の第 II 相試験に効果安全評価委員として参加した。この臨床研究で、非円形細胞軟部肉腫に対する ADM と IFO を含むレジメンの有効性が示された。当科におけるこの他の治験としては、関節リウマチに対する第 III 相試験(MRA、症例数 13 例)、人工股関節臼蓋形成用カップの一般臨床試験(Z-0301、症例数 35)、を平成 16 年度において実施した。

#### 論文発表

Kawaguchi K, Oda Y, Saito T, Yamamoto H, Takahira T, Tamiya S, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M  
 Decreased expression of transforming growth factor- $\beta$  II receptor is associated with that of p27KIP1 in giant cell tumor of bone: A possible link between transforming growth factor- $\beta$  and cell cycle-related protein.  
 Human Pathology 35: 61-68, 2004

Takahira T, Oda Y, Tamiya S, Yamamoto H, Kawaguchi K, Kobayashi C, Oda S, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M  
 Microsatellite instability and p53 mutation associated with tumor progression in dermatofibrosarcoma protuberans.  
 Human Pathology 35: 240-245, 2004

Saito T, Oda Y, Kawaguchi K, Takahira T, Yamamoto H, Tanaka K, Matsuda S, Sakamoto A, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M

PTEN and other tumor suppressor gene mutations as secondary genetic alterations in synovial sarcoma.

Oncology Reports 11: 1011-1015, 2004

Matsunobu T, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Sakimura R, Hanada M, Li Xu, Oda Y, Naruse I, Hoshino H, Tsuneyoshi M, Iwamoto Y  
 The prognostic and therapeutic relevance of p27kip1 in Ewing's family tumors.  
 Clin. Cancer Res., 10: 1003-1012, 2004

Oda Y, Takahira T, Kawaguchi K, Yamamoto H, Tamiya S, Matsuda S, Tanaka K, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M  
 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, Oda Y, Tamiya S, Yamamoto H, Kawaguchi K, Kobayashi C, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M  
 Alterations of the p16<sup>INK4a</sup>/p14<sup>ARF</sup> pathway in clear cell sarcoma  
 Cancer Sci. 95(8):651-655, 2004

Kawaguchi K, Oda Y, Saito T, Yamamoto H, Takahira T, Tamiya S, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M  
 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, Oda Y, Kawaguchi K, Sugimachi K, Yamamoto H, Tateishi N, Tanaka K, Matsuda S, Iwamoto Y, Ladanyi M, Tsuneyoshi M  
 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

学会発表

Li Xu, Tanaka K, Nakatani F, Matsunobu T, Sakimura R, Hanada M, Okada T, Nakamura T, Iwamoto Y  
Transactivation of cyclin gene by EWS-Flil in Ewing's family of tumors.

The 50 th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, San Francisco, Mar. 7-10, 2004

Matsunobu T, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Sakimura R, Hanada M, Li Xu, Okada T, Nakamura T, Iwamoto Y

Regulation of the expression of p27 protein in Ewing's family tumor cells.

The 50 th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, San Francisco, Mar. 7-10, 2004

Sakimura R, Tanaka K, Nakatani F, Matsunobu T, Hanada M, Li Xu, Okada T, Nakamura T, Iwamoto Y  
Hisutone deacetylase inhibitor suppress the function of EWS-Flil which enhance histone deacetylation in Ewing's family tumors.

The 50 th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, San Francisco, Mar. 7-10, 2004

Hanada M, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Sakimura R, Matsunobu T, Li Xu, Okada T, Nakamura T, Iwamoto Y

Phosphorylation of focal adhesion kinase is up-regulated in invading fibrosarcoma cells in vivo and in vitro

The 50 th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, San Francisco, Mar. 7-10, 2004

Ito Y, Tanaka K, Kawai A, Yamaguchi U, Morimoto Y, Chuman H, Beppu Y, Iwamoto Y, Kufe D

The c-Abl tyrosine kinase translocation to mitochondria in ER stress-induced apoptosis.

The 50 th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, San Francisco, Mar. 7-10, 2004

Tanaka K, Matsunobu T, Nakatani F, Sakimura R, Hanada M, Li X, Nakamura T, Iwamoto Y

Specific inhibition of EWS-Flil expression by RNA interference in Ewing's sarcoma cells.

18th Meeting of the European Association for Cancer Research

July 3-6, 2004, Innsbruck, Austria



Iwamoto Y

Oncogenic Fusion Protein EWS-Flil As A Molecular Target In Ewing's Sacroma  
14 th Triennial Congress, Asia-Pacific Orthopaedic Association, Kuala Lumpur, Malaysia, September. 5-10, 2004

Hanada M, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Sakimura R, Matsunobu T, Li X, Okada T, Nakamura T, Iwamoto Y

Phosphorylation of focal adhesion kinase is up-regulated in invading fibrosarcoma cells in vivo and in vitro.

The 5th Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies of the U. S. A., Canada, Europe and Japan (Oct 10-13, 2004, Banff, Canada)

岡田貴充、田仲和宏、松延知哉、岩本幸英

Ewing 肉腫に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の効果

第2回日本臨床腫瘍学会

平成16年3月12~13日

岡田貴充、田仲和宏、中谷文彦、崎村陸、

松延知哉、花田麻須大、岩本幸英

多剤耐性骨肉腫細胞株に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の効果

第8回がん分子標的治療研究会総会

平成16年5月12日~13日

中谷文彦、田仲和宏、崎村陸、松本嘉寛、松延知哉、李旭、花田麻須大、岡田貴充、岩本幸英

融合蛋白質 EWS-Flil の標的遺伝子としての p21 の同定—ユーイング肉腫の発がんメカニズムと分子標的治療の可能性—

第77回日本整形外科学会学術総会

平成16年5月20日~23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、中村幸之、岩本幸英

GFP 発現線維肉腫細胞のマウス筋肉内浸透モデルの開発

第36回日本結合組織学会学術大会

平成16年6月3日~4日

松井元、播広谷勝三、田仲和宏、松田秀一、細川哲、岩本幸英

仙骨・脊索腫の手術成績

第107回西日本整形・災害外科学会

平成16年6月19日~20日

李旭 田仲和宏 中谷文彦 松延知哉 崎村陸 花田麻須大 岡田貴充 中村幸之 岩本幸英

Ewing 肉腫における Flavopiridol (HMR1275) の細胞増殖抑制効果

第37回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会

平成16年7月15日~16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 中村幸之 岩本幸英

EWS—Flil による p21 遺伝子の発現調節—第二報

第37回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会

平成16年7月15日~16日

崎村陸 田仲和宏 中谷文彦 松延知哉 花田麻須大 李旭 岡田貴充 中村幸之 岩本幸英

Ewing 肉腫における EWS—Flil によるヒストン脱アセチル化に関する検討

第37回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会

平成16年7月15日~16日

川口謙一 小田義直 齋藤剛 高比良知也

小林周 山本英崇 田宮貞史 立石直美

岩本幸英 恒吉正澄

軟部肉腫における腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域の過剰メチル化の解析とその意義

第37回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会

平成16年7月15日~16日

田仲和宏 中敬彦 松田秀一 細川哲

播広谷勝三 岩本幸英

粘液型脂肪肉腫に対する温熱放射線

治療法の治療成績

第37回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会

平成16年7月15日~16日

松田秀一 田仲和宏 細川哲 播広谷勝三

岩本幸英

悪性骨軟部腫瘍切除に対する同種骨移植を用いた再建術の検討

第37回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会

平成16年7月15日~16日

細川哲 田仲和宏 松田秀一 播広谷勝三  
岩本幸英  
手指に発生した腱鞘巨細胞腫の検討  
第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会  
平成 16 年 7 月 15 日～16 日

高比良知也 小田義直 田宮貞史 山元英崇 川  
口謙一 小林周 泉貞有 岩本幸英 恒吉正澄  
明細胞肉腫における p16INK4a/p14ARF 経路の異常  
第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会  
平成 16 年 7 月 15 日～16 日

松延知哉 田仲和宏 中谷文彦 崎村陸 花田麻  
須大 李旭 岡田貴充 中村幸之 岩本幸英  
RNA Interference を用いた EWS-Fli1  
特異的発現抑制  
第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会  
平成 16 年 7 月 15 日～16 日

岡田貴充 田仲和宏 中谷文彦 崎村陸 松延知  
哉 花田麻須大 李旭 中村幸之 播広谷勝三  
小田義直 岩本幸英  
多剤耐性骨肉腫細胞株に対するヒストン脱アセチ  
ル化酵素阻害剤の効果  
第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会  
平成 16 年 7 月 15 日～16 日

伊藤康正 田仲和宏 別府保男 ドナルドキープ  
岩本幸英  
小胞体ストレス誘導アポトーシス：それは c-Abl  
Tyrosine Kinase の小胞体からミトコンドリアへの  
移行によって導かれる  
第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会  
平成 16 年 7 月 15 日～16 日

播広谷勝三 前田健 田仲和宏 松田秀一  
細川哲 志田純一 岩本幸英  
原発性脊椎悪性腫瘍の治療成績  
第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会  
平成 16 年 7 月 15 日～16 日

東野修 前田健 志田純一 細川哲 播広谷勝三  
岩城徹 岩本幸英  
脊髄 Hemangiopericytoma の 2 症例  
第 37 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会  
平成 16 年 7 月 15 日～16 日

田仲和宏、岩本幸英  
EWS-Fli1 による Ewing 肉腫発がん機構と分子標的  
治療の可能性  
第 63 回 日本癌学会学術総会  
平成 16 年 9 月 29 日～10 月 1 日

松延知哉、田仲和宏、崎村陸、花田麻須大、李旭、  
岡田貴充、中村幸之、岩本幸英  
EWS-Fli1 は細胞老化を抑制する  
第 63 回 日本癌学会学術総会  
平成 16 年 9 月 29 日～10 月 1 日

川口謙一、小田義直、高比良友也、小林周、齊藤  
剛、山元英崇、田宮貞史、織田信弥、岩本幸英、  
恒吉正澄  
軟部肉腫における Microsatellite  
instability(MSI)と hMLH1 および hMSH2 蛋白発現  
の解析とその意義  
第 63 回 日本癌学会学術総会  
平成 16 年 9 月 29 日～10 月 1 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、中村幸之、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を  
用いた FAK リン酸化の分布の検討  
第 63 回 日本癌学会学術総会  
平成 16 年 9 月 29 日～10 月 1 日

福士純一、William B Stallcup、岩本幸英  
NG2 プロテオグリカンはガレクチン 3 と  $\alpha 3 \beta 1$  イ  
ンテグリンを介して血管新生を促進する  
第 63 回 日本癌学会学術総会  
平成 16 年 9 月 29 日～10 月 1 日

李旭、田仲和宏、中谷文彦、松延知哉、崎村陸、  
花田麻須大、岡田貴充、中村幸之、岩本幸英  
Ewing 肉腫における Flavopropodol (HMR1275) の細胞  
増殖抑制効果  
第 63 回 日本癌学会学術総会  
平成 16 年 9 月 29 日～10 月 1 日

岡田貴充、田仲和宏、中谷文彦、崎村陸、松延知哉、花田麻須大、李旭、中村幸之、播広谷勝三、小田義直、岩本幸英

多剤耐性骨肉腫、Ewing 肉腫細胞株に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の効果

第 63 回 日本癌学会学術総会

平成 16 年 9 月 29 日～10 月 1 日

崎村陸、田仲和宏、松延知哉、花田麻須大、李旭、岡田貴充、中村幸之、岩本幸英

Ewing 肉腫に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤のアポトーシス誘導機序

第 63 回 日本癌学会学術総会

平成 16 年 9 月 29 日～10 月 1 日

田仲和宏、岩本幸英

悪性骨軟部腫瘍の浸潤・転移に関わる

シグナル伝達分子

第 19 回日本整形外科学会基礎学術集会

平成 16 年 10 月 21 日～22 日

花田麻須大、田仲和宏、松本嘉寛、中谷文彦、松延知哉、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を用いた FAK リン酸化の分布の検討

第 19 回日本整形外科学会基礎学術集会

平成 16 年 10 月 21 日～22 日

芳田辰也、田仲和宏、松田秀一、細川哲、播広谷勝三、横山良平、中馬広一、岩本幸英

骨軟部腫瘍切除後のマイクロサージャリーによる再建術の成績

第 42 回日本癌治療学会総会

平成 16 年 10 月 27 日～29 日

原発性脊椎悪性腫瘍の治療成績

播広谷勝三、前田健、田仲和宏、松田秀一、

細川哲、岩本幸英

第 42 回日本癌治療学会総会

平成 16 年 10 月 27 日～29 日

山本俊策、田仲和宏、松田秀一、細川哲、播広谷勝三、芳田辰也、福士純一、松延知哉、崎村陸、岩本幸英

非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法的安全性

第 108 回西日本整形・災害外科学会

平成 16 年 11 月 26 日～27 日

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
岩本幸英	悪性骨・軟部腫瘍の化学療法	二ノ宮節夫 他編	今日の整形外科治療指針	医学書院	東京	2004	198-201
岩本幸英	全身性疾患 第3章 骨・軟部腫瘍	杉岡洋一 監修, 岩本幸英 編集	神中整形外科学 改訂22版, 上巻	南江堂	東京	2004	571-694

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
Kawaguchi K, Iwamoto Y, et al.	Decreased expression of transforming growth factor- <i>B</i> II receptor is associated with that of p27KIP1 in giant cell tumor of bone: A possible link between transforming growth factor- <i>B</i> and cell cycle-related protein.	Hum Pathol	35	61-68	2004
Takahira T, Iwamoto Y, et al.	Microsatellite instability and p53 mutation associated with tumor progression in dermatofibrosarcoma protuberans.	Hum Pathol	35	240-245	2004
Saito T, 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, 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, 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 <sup>INK4a</sup> /p14 <sup>ARF</sup> 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saito T, Iwamoto Y, et al.	E-cadherin mutation and Snail overexpression as alternative mechanisms of E-cadherin inactivation in synovial sacroma	Oncogene	23	8629-8638	2004
細川哲、岩本幸英 他	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、岩本幸英 他	脛腓骨同時発生の osteofibrous dysplasia の1例	診断病理	21(3)	251-253	2004
Kuwano M, Iwamoto Y, et al.	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
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