

Z00500513A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

高悪性度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 17 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岩本 幸英

平成 18 (2006) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告

- 高悪性度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. 高悪性度軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究 25
主任研究者 岩本 幸英
分担研究者 田仲 和宏
2. 骨軟部腫瘍に対する新規分子標的治療法に関する研究 31
分担研究者 荒木 信人
3. 骨軟部肉腫の手術における至適切除縁の検討 33
分担研究者 櫛田 和義
4. 高悪性度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 吉田 行弘
5. 悪性軟部腫瘍に対する化学療法に関する研究 37
分担研究者 中馬 広一
6. 高悪性度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 戸口田 淳也
7. 軟部肉腫の予後因子としてのDecorin発現の検討 47
分担研究者 内田 淳正
8. 高悪性度軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究 51
分担研究者 吉川 秀樹
9. 高悪性度軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究 54
分担研究者 尾崎 敏文
10. 高悪性度軟部肉腫に対する癌ワクチン療法の開発に関する研究 57
分担研究者 和田 卓郎
11. 悪性軟部腫瘍に対する術後放射線療法の効果と合併症の検討 60
分担研究者 井須 和男
12. 難治性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)に対する
自家末梢血幹細胞移植(PBSCT)を併用した高用量化学療法の検討 62
分担研究者 舘崎 慎一郎
13. 高悪性度軟部腫瘍の再発例に対する標準的治療法の確立に関する研究 64
分担研究者 高橋 満
14. 高悪性度軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究 66
分担研究者 川口 智義

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

高悪性度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、肉腫の発がんや悪形質獲得のメカニズムの解析も進め、肉腫に特異的に発現する融合遺伝子の意義について検討し、薬剤耐性細胞株に対する分子標的治療薬の効果についても解析した。軟部肉腫に対する進行再発例に対する治療戦略の開発、至適切除縁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、滑膜肉腫における特徴的な遺伝子異常が同定され、遺伝子プロファイリングの結果から、滑膜肉腫の起源が推定された。また、肉腫におけるdecorin、SSX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に関する研究も実施した。

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

櫛田 和義

神奈川県立がんセンター骨軟部腫瘍外科 部長

吉田 行弘

日本大学医学部整形外科 講師

中馬 広一

国立がんセンター中央病院骨・軟部組織科 医長

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

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

尾崎 敏文

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科整形外科教授

和田 卓郎

札幌医科大学医学部整形外科 助教授

井須 和男

北海道がんセンター整形外科 医長

舘崎慎一郎

千葉県がんセンター整形外科 部長

高橋 満

静岡県立静岡がんセンター整形外科 部長

川口 智義

癌研究会有明病院整形外科 部長

田仲 和宏

九州大学病院整形外科 助手

A. 研究目的

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

や悪性形質獲得のメカニズムの解明と分子標的治療への応用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decorin, SSX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20～70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、分類不能肉腫)、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3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。不適格となる症例があることを勘案し、予定登録症例数を75例とした。

軟部肉腫の集学的治療戦略の開発に関する研究

軟部肉腫に対する至適切除縁に関して検討を行った。特に浸潤性の強い腫瘍に対する安全な切除縁に関して検討を加え、不十分な切除を余儀なくされた場合の術後放射線照射の意義についても調査した。また、粘液型軟部肉腫や再発例に対する有効な治療法の開発を行った。

高悪性度骨軟部腫瘍の発がん機構、悪性形質獲

得の分子機構の解明とその克服に関する研究

軟部肉腫で数多く発見されている融合遺伝子の意義についてEwing肉腫をモデルとして解析し、細胞周期やアポトーシスの異常について検討した。各種肉腫細胞株から樹立した薬剤耐性株を用い、交差耐性を示さない抗癌剤や分子標的治療薬の検索を行った。GFP遺伝子を恒久的に導入した肉腫細胞株によるin vivoでも観察可能な浸潤・転移モデルを用い、in vivoにおける細胞浸潤・転移のメカニズムについて検討した。

比較ゲノムハイブリダイゼーション(CGH)法を用いた滑膜肉腫の染色体変異の解析

代表的軟部肉腫である滑膜肉腫の新鮮凍結標本を対象としてCGH、マイクロアレイCGH法を行い変異遺伝子の特定を行った。

軟部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遺伝子を発現プロファイリングによって調べ、起源不明とされている滑膜肉腫の由来について検討した。軟部肉腫におけるdecorin、SSX発現についても解析を加えた。

滑膜滑膜肉腫に対する腫瘍抗原特異的免疫療法の開発

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と結合可能で親和性をさらに高めた腫瘍抗原ペプチドを合成し、HLA-A24陽性の滑膜肉腫患者2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の開発

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、12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、個人情報の保護を徹底し、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、これまでに骨軟部悪性腫瘍の治療を実施している中心的な 26 施設による全国規模の研究組織を整備し、JCOG と慎重に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ルを作成した。各施設での IRB 審査を経て症例登録を開始しているが、現在のところ症例集積は 19 例と予定を下回っている。そこで、各施設における軟部肉腫症例の治療状況を調査したところ、26 施設で過去 1 年間に総計 600 例におよぶ軟部肉腫を治療しており、他の癌種より二桁発生頻度が低い稀な疾患であることを考えると、我が国で発生している軟部肉腫症例の相当数がこの 26 施設で治療されているのは間違いないと思われ、本試験の適格基準に合致する

症例が予想よりも少ないことが判明した。この調査では、年齢上限を 70 歳に引き上げることでかなりの症例が登録可能であることが明らかとなった。また、切開生検では高悪性度軟部肉腫であるが組織型確定に至らないため登録できない、という事例も複数生じていた。そこで、症例集積を促進するため、年齢上限を 65 歳から 70 歳までに引き上げ、また切開生検では診断確定に至らない分類不能肉腫を組織学的適格条件に加えることとした。これまでの登録症例の解析では、Grade 3 のめまいを 1 例に生じたのみで、他に有害事象により治療中止となった症例は無いため、年齢上限を引き上げても試験自体の安全性には問題ないと考えられた。今後の年次計画としては、平成 18 年度は症例集積、モニタリング、中間解析、平成 19 年度は登録完遂、結果解析、平成 20 年度は第 3 相試験の準備を予定している。

軟部肉腫の集学的治療戦略の開発に関する研究

軟部肉腫に対する至適切除縁に関して検討を行ったところ、高悪性度であっても 2 cm の広範切除縁が確保されていれば再発率は約 4 % と安全であった。低悪性度であれば 1 cm の切除縁で十分であった。MRI で辺縁が不規則で周囲に延びていくような所見は、浸潤性の強い腫瘍を示唆していた。このような場合、浸潤距離が 4 cm 以上に達することがあり、広く切除すればするほど再発が防げることが判明した。不十分な切除に終わった場合の術後放射線照射では、5 年局所制御率が 67.6% と有効性が示された。病巣内切除の場合でも、放射線照射によって再発率は 36% に抑えられていた。粘液型軟部肉腫は頻度が高いが、従来化学療法の効果は低いとされてきた。組織学的悪性度はその腫瘍の最も悪性度の高い部分で評価するため、一部を採取してくる切開生検で確実に組織学的悪性度を決定することが困難な場合がある。特に粘液型肉腫においてはその傾向が強い。生検で低悪性度と評価されても、切除後の全割標本で高悪性度と診断されることがあり、そのような場合、化学療法の有効性が期待される。単施設のパイロット研究では、IFO, ADM を中心とする化学

療法は奏効率が53%であり、粘液型軟部肉腫に対して有効であった。これらの症例を確実にエントリーする必要があったと考えられた。再発例に対しての検討では、低悪性度肉腫であれば再発後も長期生存が見込まれ、初回手術においても機能を温存した縮小手術を考慮して良いと思われた。高悪性度肉腫では、再発・転移病巣の切除が可能であれば生存期間が延長できるものの、切除不能例では予後不良であった。

高悪性度骨軟部腫瘍の発がん機構、悪性形質獲得の分子機構の解明とその克服に関する研究

肉腫の発がん機構に関する研究では、Ewing肉腫をモデルに用い EWS-Flil 融合遺伝子の意義について解析を行った。その結果、融合遺伝子からの異常なシグナルにより、細胞周期制御やアポトーシス誘導などが破綻し、発がんに関与していることが判明した。骨肉腫やEwing肉腫の薬剤耐性株に対し、各種薬剤の効果を検討したところ、ある種のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤やCDK阻害剤が交差耐性を示さず、親株と同等の効果を有することが示された。浸潤・転移の分子機構の解析では、GFP導入細胞の挙動がin vivoで検出可能なシステムを用い、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、FAK活性化を抑制することで転移が抑制できること、を明らかにした。

比較ゲノムハイブリダイゼーション(CGH)法を用いた滑膜肉腫の染色体変異の解析

滑膜肉腫の新鮮凍結標本を対象としてCGH、マイクロアレイCGH法を行ったところ、RASSF1A遺伝子の欠失が高頻度に認められた。RASSF1Aは近年発見された遺伝子で、癌抑制遺伝子と考えられており、多くの癌種でプロモーターメチル化による抑制が報告されている。滑膜肉腫症例についてRASSF1A遺伝子のメチル化と発現量を検討したところ、RASSF1A遺伝子のメチル化と発現量の低下が認められた。RASSF1A遺伝子のメチル化、発現量の低下は滑膜肉腫の腫瘍化に関与していると考えられた。

軟部肉腫に対する分子標的治療の開発

滑膜肉腫の遺伝子プロファイニングの結果から、

滑膜肉腫の細胞起源が神経堤に由来する細胞であることが示唆された。まず切除組織を用いた遺伝子発現解析より、滑膜肉腫細胞はin vivoで多様な間葉系組織及び非間葉系組織関連遺伝子を発現していることが明らかになった。一方、滑膜肉腫培養細胞では、それらのうちのいくつかは完全に発現が消失していた。滑膜肉腫培養細胞株を間葉系幹細胞に対する分化誘導法に準じた方法で処置すると、in vitroで陰性化していたいくつかの分化関連遺伝子の発現が誘導され、基質形成能及び細胞形態等を指標としても、明らかに特定の方向への分化が誘導された。特にニューロンへの分化誘導により著しく増殖が低下した細胞株があり、分化誘導療法の可能性を示唆する結果が得られた。以上より滑膜肉腫細胞は少なくとも骨、軟骨、ニューロンへの分化能をもち、明らかに間葉系幹細胞とは異なる多分化能をもった神経堤幹細胞類似の細胞であることが明らかになった。

軟部肉腫におけるdecorin発現について検討したところ、decorin低発現群では高発現群に比べて、生存率が有意に低下していたおり、多変量解析ではdecorin発現量は無病生存率に関して唯一の独立した予後因子であることが判明した。さらに、原発巣と比較して、再発または転移巣ではdecorinの発現は減少していた。また、がん精巣抗原の一つであるSSXの発現量定量系を開発し、その発現量の意義について検討した。その結果、SSXは骨軟部腫瘍の悪性度、進行度に比例して発現量が増加することが判明した。

滑膜滑膜肉腫に対する腫瘍抗原特異的免疫療法の開発

滑膜肉腫患者2例に対する臨床試験の結果、1例でワクチン投与後に38℃を越える発熱がみられたが、他の有害事象はなかった。遅延型過敏反応は2例とも陰性であった。2例とも病状は進行し、明らかなペプチド特異的CTLの誘導は認められなかった。しかし、1例ではワクチン投与前にみられたALP高値が投与後に正常化した。

WT1 遺伝子産物を標的とした腫瘍特異的免疫療法の開発

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、12 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。

現在までに 12 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 10 例（PNET 2 例、悪性線維性組織球腫 2 例、MPNST 2 例、DSRCT 2 例、線維肉腫 1 例、横紋筋肉腫 1 例、明細胞肉腫 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。

軟部肉腫に対する至適切除縁に関しては、高悪性度で 2 cm、低悪性度であれば 1 cm の切除縁で十分であった。しかし、浸潤性の強い腫瘍では、浸潤距離が 4 cm 以上に達することがあり、2 cm の切除縁では不十分である。安全な距離は一定しないが、出来る限り広く切除する必要があると考えられる。もし不十分な切除に終わった場合は、術後放射線照射が再発防止に有効であることが確認された。粘液型軟部肉腫は頻度が高いが、従来化学療法の効果は低いとされてきたが、IFO, ADM を中心とする化学療法の有効性が示された。粘液型脂肪肉腫、粘液型 MFH、粘液線維肉腫などの粘液型軟部肉腫は症例数が多く、切開生検では低悪性度と診断される事が多い。確実な生検によるサンプリングで、これらの症例を見逃さないことが、症例集積の促進には重要である。軟部肉腫再発例の検討では、低悪性度であれば再発後も長期生存が期待できることが判明した。再発し有病であっても予後が比較的良好であるため、初回手術においても機能を温存した縮小手術を考慮して良い。一方、高悪性度肉腫の再発・転移例では、病巣の切除が可能かどうか予後に大きく影響することが明かとなった。特に骨肉腫や滑膜肉腫でこの傾向が顕著であった。再発・転移例に対する化学療法の有効性は不明であり、新しい治療戦略の構築が必要と考えられた。

肉腫の発がん機構の解明に関する研究では、Ewing 肉腫をモデルにして解析を行った。Ewing 肉腫に特

異的に発現する融合遺伝子 EWS-Flil が、異常な転写因子として働き、様々な遺伝子の発現調節を狂わせることにより、細胞周期やアポトーシスなどの制御機構が破綻して発がんを来すことが明らかになった。近年、様々な軟部肉腫でも特異的な融合遺伝子が発見されており、それらの軟部肉腫においても今回の解析結果のような細胞制御機構の破綻が存在する可能性が示唆された。我々の樹立した薬剤耐性肉腫細胞株では、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。最近開発された分子標的治療薬のうち、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤や CDK 阻害剤は交差耐性を示さないことから、多剤耐性の肉腫に対しても臨床における有効性が期待できると考えられた。さらに、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、FAK 活性化を阻害することで転移が抑制できることが判明した。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、滑膜肉腫で特異的に RASSF1A 遺伝子の発現低下が認められた。RASSF1A 遺伝子プロモーターのメチル化は約 47% であり、他の癌種での報告と同様であった。また、発現の低下は約 57% に見られ、滑膜肉腫においても RASSF1A 遺伝子が腫瘍化に関与している可能性が示唆された。臨床サンプルではプロモーターメチル化と発現の低下は関連しなかったが、細胞株においてはメチル化の見られた 2 例とも RASSF1A 遺伝子の発現は見られなかった。臨床サンプルについては、正常細胞が混入していることが考えられるため、その影響と考えた。

軟部肉腫の発生頻度は全悪性腫瘍中約 1% にすぎないが、発見時には微少肺転移を来していることが多いために、累積 5 年生存率は約 40% と非常に悪いのが現状である。従って患者の予後を予測できる因子が明らかになれば、個々の患者の治療戦略を構築

する際、非常に有用となりうる。今回の検討で decorin 発現の低下は、軟部悪性腫瘍患者の予後予測因子となりうることが明らかとなった。また、悪性腫瘍群と良性腫瘍群の間、あるいは臨床病期の異なる群間で SSX 遺伝子の発現量に有意差を認めた。このことから、SSX 遺伝子の発現量が骨軟部腫瘍の客観的な良悪性マーカーあるいは進行度のマーカーとなり得る可能性が示唆された。SSX の発現は精巢と腫瘍に限局しており、他の正常組織には発現していないことから、腫瘍を識別する格好の標的と成りうる。今回の結果から特に治療困難な遠隔転移を有する高悪性骨軟部腫瘍に対して、SSX を標的とする新規分子標的治療の可能性も示された。また、滑膜肉腫の起源が神経堤由来細胞であり、滑膜肉腫は神経堤幹細胞としての多分化能を携えた細胞であることも判明した。この事実は分化誘導療法の可能性を示唆するものであり、さらに滑膜肉腫における癌幹細胞を同定し、治療の分子標的を探索する有力手がかりであると考えられる。

滑膜肉腫に対する免疫療法では、改変ペプチド投与後に 38℃ を越える発熱がみられた。Wild type のペプチド投与後にはみられなかった臨床症状であった。1 例にみられた高 ALP 血症は、腫瘍の椎体浸潤に伴うものと考えられる。ワクチン投与後に ALP 値が正常化したことから、腫瘍の骨浸潤が一時的にせよ抑制されたことが示唆される。発熱がみられたこと、1 例で高 ALP 血症が改善されたことから、ペプチド投与により何らかの生体反応が惹起されたことが予想される、しかし、患者末梢血における CTL 頻度の増大、腫瘍の縮小に至らなかった。腫瘍細胞における HLA-Class I 分子の発現、抑制 T 細胞の存在など、腫瘍と生体の双方に抗腫瘍免疫を抑制する機序が働いた可能性がある。今後そのメカニズムを明らかにしてゆく必要がある。

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、脳腫瘍や白血病・乳癌の一部で有効と思われる症例が見られることから、今後さらに症

例を増やし有効例を探索・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+IF0 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。これまでに骨軟部悪性腫瘍の治療を実施している中心的な 26 施設による全国規模の研究組織を整備し、JCOG と慎重に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ルを作成した。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、症例集積を促進しつつ、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+IF0 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。また、軟部肉腫に対する進行再発例に対する治療戦略の開発、至適切除縁についても検討を加えた。

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、肉腫の発がんや悪性形質獲得のメカニズムの解析も進め、肉腫に特異的に発現する融合遺伝子の意義について検討し、薬剤耐性細胞株に対する分子標的治療薬の効果についても解析した。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。

CGH 法による染色体変異の解析により、滑膜肉腫における特徴的な遺伝子異常が同定され、遺伝子プロファイリングの結果から、滑膜肉腫の起源が推定された。また、肉腫における decorin、SSX などの発現や意義に関する検討を行い、予後因子としての有用性や新しい分子標的治療のターゲットとして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に関する研究も実施した。奏効例はまだ見られないものの、症例を増やし新しい治療法としての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

Kawaguchi K, Oda Y, Takahira T, Saito T, Yamamoto H, Kobayashi C, Tamiya S, Oda S, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M
Microsatellite instability and hMLH1 and hMSH2 expression analysis in soft tissue sarcomas
Oncol. Rep., 13(2): 241-246, 2005

Li X, Tanaka K, Nakatani F, Matsunobu T, Sakimura R, Hanada M, Okada T, Nakamura T, Iwamoto Y.
Transactivation of cyclin E gene by EWS-Fli1 and antitumor effects of cyclin dependent kinase inhibitor on EWING's family tumor cells
Int. J. Cancer, 116(3):385-394, 2005

Sakimura R, Tanaka K, Nakatani F, Matsunobu T, Li X, Hanada M, Okada T, Nakamura T, Matsumoto Y, Iwamoto Y.
Antitumor effects of histone deacetylase inhibitor on Ewing's family tumors.
Int. J. Cancer, 116(5):784-792, 2005

Kawaguchi K, Oda Y, Saito T, Takahira T, Yamamoto H, Tamiya S, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M
Genetic and epigenetic alterations of the PTEN gene in soft tissue sarcomas
Hum. Pathol., 36(4):357-363, 2005

Oda Y, Saito T, Tateishi N, Ohishi Y, Tamiya S, Yamamoto H, Yokoyama R, Uchiumi T, Iwamoto Y, Kuwano M, Tsuneyoshi M
ATP-binding cassette superfamily transporter gene expression in human soft tissue sarcomas
Int. J. Cancer, 11(6):854-862, 2005

Takahira T, Oda Y, Tamiya S, Yamamoto H, Kobayashi C, Izumi T, Ito K, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M.
Alterations of the RB1 gene in dedifferentiated liposarcoma.
Mod. Pathol., 18:1461-1470,2005

Oda Y, Yamamoto H, Takahira T, Kobayashi C, Kawaguchi K, Tateishi N, Nozuka Y, Tamiya S, Tanaka K, Matsuda S, Yokoyama R, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M
Frequent alteration of p16(INK4a)/p14(ARF) and p53 pathways in the round cell component of myxoid/round cell liposarcoma: p53 gene alterations and reduced p14(ARF) expression both correlate with poor prognosis.
J Pathol. ,207(4):410-421,2005

山本俊策、田仲和宏、松田秀一、細川哲、播谷勝三、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の安全性
整形外科と災害外科, 54(3) : 591-594, 2005

岩本幸英
悪性骨・軟部腫瘍に対する抗悪性腫瘍薬適応拡大の動向
整形外科, 56(6) : 628-629, 2005

田仲和宏、岩本幸英
多施設共同研究を成功させるためには
骨・関節・靭帯 18(8) : 677-681, 2005-8

岩本幸英
整形外科領域の腫瘍：悪性骨・軟部腫瘍に対する化学療法 癌化学療法 update
西條長宏、鶴尾隆編著, pp510-516,
株式会社中外医学社, 東京、2005

Okada T, Tanaka K, Nakatani F, Sakimura R, Matsunobu T, Li X, Hanada M, Nakamura T, Oda Y, Tsuneyoshi M, Iwamoto Y.
Involvement of P-glycoprotein and MRP1 in resistance to cyclic tetrapeptide subfamily of histone deacetylase inhibitors in the drug-resistant osteosarcoma and Ewing's sarcoma cells.
Int. J. Cancer, 118:90-97, 2006

Matsunobu T, Tanaka K, Nakamura T, Nakatani F, Sakimura R, Hanada M, Li X, Okada T, Oda Y, Tsuneyoshi M, Iwamoto Y
The possible role of EWS-Flil1 in evasion of senescence in Ewing's family tumors
Cancer Res., 66(2):803-811, 2006

Kobayashi C, Oda Y, Takahira T, Izumi T, Kawaguchi K, Yamamoto H, Tamiya S, Yamada T, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M
Aberrant expression of CHFR in malignant peripheral nerve sheath tumors
Mod. Pathol., in press, 2006

Naka N, Araki N, et al.
Quantification of SSX mRNA expression in human bone and soft tissue tumors using nucleic acid sequence-based amplification.
J Mol Diagn 7(2):187-197, 2005.

Naka N, Araki N, et al.
Expression of the SSX genes in human osteosarcomas.
Int J Cancer 98: 640-642, 2002.

Niwa T., Kushida K. et al.
Pilomatrix carcinoma of the axilla, CT and MRI features.
The British Journal of Radiology, 78, 257-260,2005

吉田行弘、大幸俊三、大幸英至、杉田秀幸、龍順之助：小児悪性骨腫瘍切除後の再建方法。
臨床整形外科 40(5)、517-523、2005。

吉田行弘：
股関節周囲の悪性骨腫瘍の切除と再建。
骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点、168-175、2005。

Sato O, Wada T, Kawai A, Yamaguchi U, Makimoto A, Kokai Y, Yamashita T, Chuman H, Beppu Y, Tani Y, Hasegawa T. Expression of epidermal growth factor receptor, ERBB2 and KIT in adult soft tissue sarcomas: a clinicopathologic study of 281 cases
Cancer. 103(9): 1881-1890,2005

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.

- 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.
- 川井章、中馬広一 悪性軟部腫瘍の化学療法 骨、関節、靭帯 アークメディア 15: (6) 617-624, 2004
- 中馬広一 悪性軟部腫瘍に対する化学療法 中馬広一 New Mook 整形外科 18: 183-190, 2005
- 中馬広一 悪性軟部腫瘍の化学療法 (効果判定含む) 整形外科学大系 中山書店 20 (1) 4-19, 2005. in press.
- 川井章、別府保男、中馬広一、中谷文彦、山口洋、森本裕樹 : 非円形細胞型軟部肉腫に対する化学療法 : 東日本整災会誌 17 巻 : 600-604, 2005.
- Yamaguchi U, Hasegawa T, Morimoto Y, Tateishi U, Endo M, Nakatani F, Kawai A, Chuman H, Beppu Y, Endo M, Kurotaki H, Furuta K:
A practical approach to the clinical diagnosis of Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumour and other small round cell tumours sharing EWS rearrangement using new fluorescence in situ hybridisation probes for EWSR1 on formalin fixed, paraffin wax embedded tissue. *J Clin Pathol.* 58(10):1051-6, 2005
- Sakuraba M, Kimata Y, Iida H, Beppu Y, Chuman H, Kawai A:
Pelvic ring reconstruction with the double-barreled vascularized fibular free flap. *Plast Reconstr Surg* 116(5):1340-5, 2005
- Endo M, Hasegawa T, Tashiro T, Yamaguchi U, Morimoto Y, Nakatani F, Shimoda T:
Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation with a t(1;17) translocation. *Virchows Arch.* 447(1):99-102, 2005
- Kondo S, Yamaguchi U, Sakurai S, Ikezawa Y, Chuman H, Tateishi U, Furuta K, Hasegawa T:
Cytogenetic confirmation of a gastrointestinal stromal tumor and ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor in a single patient. *Jpn J Clin Oncol.* 35(12):753-6, 2005
- 中馬広一 骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点 (岩本幸英 編) 軟部腫瘍の診察の基本. p41-43 文光堂, 2005
- 中馬広一 骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点 (岩本幸英 編) 広範切除における基本的な術中テクニック. p140-147 文光堂, 2005
- Aoyama, T., Bojian Liang, B., Okamoto, T., Matsusaki, T., Nishijo, K., Ishibe, T., Yasura, K., Nagayama, S., Nakayama, T., Nakamura, T., Toguchida, J.
PGE2 signal through EP2 promotes the growth of articular chondrocytes. *J. Bone Miner. Res.*, 20: 377-89, 2005.
- Ishibe, T., Nakayama, T., Okamoto, T., Aoyama, T., Nishijo, K., Roberts Shibata, K. R., Shima, Y., Nagayama, S., Katagiri, T., Nakamura, Y., Nakamura, T., Toguchida, J.
Disruption of fibroblast growth factor signal pathway inhibits the growth of synovial sarcomas: potential application of signal inhibitors to molecular target therapy. *Clin. Cancer Res.*, 11: 2702-12, 2005.
- Handa, T., Nagai, S., Ito, I., Tabuena, R., Shigematsu, M., Hamada, K., Kitaichi, M., Izumi, T., Aoyama, T., Toguchida, J., Mishima M.
Polymorphisms of B7 (CD80 and CD86) genes do not affect disease susceptibility to sarcoidosis. *Respiration*, 72: 243-8, 2005.
- Nagayama, S., Furukawa, C., Katagiri, T., Okamoto, T., Aoyama, T., Oyaizu, N., Imamura, M., Toguchida, J., Nakamura Y.
Therapeutic potential of antibodies against FZD10, a cell-surface protein, for synovial sarcomas. *Oncogene*, 24: 3201-12, 2005
- Nakayama, T., Tsuboyama, T., Toguchida, J., Tanaka, C., Oya, N., Hiraoka, M., Nakamura, T. Recurrence of osteosarcoma after intraoperative radiation therapy. *Orthopedics*, 28: 1195-7, 2005.

- Ren, X., Inoue, T., Hoshiya, H., Kurimasa, A., Inoue, T., Ayabe, F., Shibata, K., Toguchida J, Oshimura M. A Novel Human Artificial Chromosome Vector Provides Effective Cell Lineage-Specific Transgene Expression in Human Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells*, 23: 1608-16, 2005.
- Matsusaki, T., Aoyama, T., Nishijo, K., Okamoto, T., Nakayama, T., Nakamura, T., Toguchida J. Expression of the cadherin-11 gene is a discriminative factor between articular and growth plate chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, in press.
- Otsuka, S., Nishijo, K., Nakayama, T., Aoyama, T., Ishibe, T., Shibata, KR, Shima, Y., Nakamura, T., Otsuka, T., Toguchida, J. A variant of the *SYT-SSX2* fusion gene in a case of synovial sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet*, in press.
- Ikeguchi, R., Kakinoki, R., Aoyama, T., Shibata, K. R., Otsuka, S., Fukiage, K., Nishijo, N., Ishibe, T., Shima, T., Otsuki, B., Azuma, T., Tsutsumi, S., Nakayama, T., Otsuka, T., Nakamura, T., Toguchida, J. Regeneration of osteonecrosis of canine scapho-lunate using bone marrow stromal cells: possible therapeutic approach for Kienböck-disease. *Cell Transplantation*, in press.
- Matsumine A, Kusuzaki K, Hirata H, Fukutome K, Maeda M, Uchida A. Intra-neural metastasis of a synovial sarcoma to a peripheral nerve. *J Bone Joint Surg (Br)* 87: 1553-1555, 2005
- Kosaka N, Maeda M, Uematsu H, Matsumine A, Koshimoto Y, Itoh H. Solitary plasmacytoma of the sacrum Radiologic findings of three cases. *Clin Imaging*. 29: 426-429, 2005
- Kusuzaki K, Murata H, Matsubara T, Miyazaki S, Okamura A, Seto M, Matsumine A, Hosoi H, Sugimoto T, Uchida A. Clinical trial of photodynamic therapy using acridine orange with/without low dose radiation as new limb salvage modality in musculoskeletal sarcomas. *Anticancer Res*. 25: 1225-1235, 2005
- 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: 295-7, 2005
- Niimi R, Matsumine A, Kusuzaki K, Okamura A, Fukutome K, Uchida A. Soft tissue sarcoma mimicking large hematoma: Report of two cases and review of the literature. *J Orthop Surg*. 14: 211-6, 2006.
- Matsumine A, Kusuzaki K, Matsubara T, Okamura A, Okuyama N, Miyazaki S, Shintani K, Uchida A. Calcium Phosphate Cement In Musculoskeletal Tumor Surgery. *J Surg Oncol*. In press.
- 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.
- 松峯昭彦 他. 整形外科プライマリケアに必要な画像の評価ー読影の落とし穴、骨軟部腫瘍. NEW MOOK 整形外科 17 巻、7-15
- 松峯昭彦 他. 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治療成績. バイオアクティブペースト研究会記録集、119-123.
- 須藤啓広 他. 腫瘍用人工関節置換術後感染の治療. 関節外科 24: 86-91, 2005.
- 松峯昭彦 他. 悪性骨軟部腫瘍切除後の患肢機能評価と QOL. 関節外科 24: 811-816, 2005.
- 川喜田英司 他. 形状記憶合金髄内釘を用いた大腿骨骨幹部骨折の治療. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 48: 41-42, 2005.
- 松峯昭彦 他. インフォームドコンセントのポイント骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点: 116, 2005

Hamada, K., Ueda, T., Higuchi, I., Inoue, A., Tamai, N., Myoi, A., Tomita, Y., Aozasa, K., Yoshikawa, H., Hatazawa J.:

Peripheral nerve schwannoma: two cases exhibiting increased FDG uptake in early and delayed PET imaging. *Skeletal Radiology*, 34:52-57, 2005.

Hamada, K., Myoui, A., Ueda, T., Higuchi, I., Inoue, A., Tamai, N., Yoshikawa, H., Hatazawa, J.:

FDG-PET imaging for chronic expanding hematoma in pelvis with massive bone destruction. *Skeletal Radiology*, 34:807-811, 2005.

Hashimoto, N., Ueda, T., Joyama, S., Araki, N., Beppu, Y., Tatzaki, S., Matsumoto, S., Nakanishi, K., Tomita, Y., Yoshikawa, H.:

Extraskeletal mesenchymal chondrosarcoma: an imaging review of ten new patients. *Skeletal Radiology*, 34:785-792, 2005.

Hoshi, M., Araki, N., Naka, N., Koizumi, M., Hashimoto, N., Onishi, M., Sugiyasu, K., Kimura, N., Mori, S., Nishiyama, K., Yoshikawa, H.:

Bone metastasis of intracranial meningeal hemangiopericytoma. *International Journal of Clinical Oncology*, 10:208-213, 2005.

Hosono, N., Ueda, T., Tamura, D., Aoki, Y., Yoshikawa, H.:

Prognostic relevance of clinical symptoms in patients with spinal metastases. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 436:196-201, 2005.

Naka, N., Joyama, S., Tsukamoto, Y., Yoshioka, K., Hashimoto, N., Ujiiye, T., Hayashi, T., Kawase, M., Mano, M., Ishiguro, S., Myoui, A., Ueda, T., Yoshikawa, H., Araki, N., Itoh, K.:

Quantification of SSX mRNA expression in human bone and soft tissue tumors using nucleic acid sequence-based amplification (NASBA). *Journal of Molecular Diagnosis*, 7:187-197, 2005.

吉川秀樹:

原発性良性骨腫瘍、整形外科学・外傷学、文光堂、p. 451-460, 2005.

吉川秀樹:

骨腫瘍と鑑別を要する疾患、骨軟部腫瘍外科の要点と盲点、文光堂、p. 30-35, 2005.

吉川秀樹:

骨・軟部腫瘍外科の変遷、骨・軟部腫瘍、NEW MOOK18 巻、金原出版、p. 1-7, 2005.

名井陽、上田孝文、吉川秀樹:

良性骨腫瘍に対する人工骨移植、骨・軟部腫瘍、NEW MOOK18 巻、金原出版、p. 81-90, 2005.

荒木信人、吉川秀樹、内田淳正:

術中体外放射線照射自家骨移植による患肢温存手術、骨・軟部腫瘍、NEW MOOK18 巻、金原出版、p. 108-117, 2005.

上田孝文、岡芳弘、尾路祐介、坪井昭博、川上学、外堀司、角永茂樹、名井陽、吉川秀樹、杉山治夫: 骨軟部悪性腫瘍に対するWT1ペプチドを用いた腫瘍特異的免疫療法、*関節外科*、24:1105-1110, 2005.

吉川秀樹:

癌骨転移治療の update, リウマチ病セミナー、XVI:247-253, 2005.

Nakagawa Y, Yoshida A, Numoto K, Kunisada T, Wai D, Ohata N, Takeda K, Kawai A, Ozaki T. Chromosomal imbalances in malignant peripheral nerve sheath tumor detected by metaphase and microarray comparative genomic hybridization. *Oncol Rep.*, 15: 297-303, 2006.

Koshima I, Ozaki T., Gonda K, Okazaki M, Asato H. Posterior tibial adiposal flap for repair of wide, full-thickness defect of the Achilles tendon. *J Reconstr Microsurg.*, 21: 551-554, 2005.

Kawai A, Kadota H, Yamaguchi U, Morimoto Y, Ozaki T., Beppu Y. Blood loss and transfusion associated with musculoskeletal tumor surgery. *J Surg Oncol.*, 92: 52-8. 2005.

Kawai A, Umeda T, Wada T, Ihara K, Isu K, Abe S, Ishii T, Sugiura H, Araki N, Ozaki T., Yabe H, Hasegawa T, Tsugane S, Beppu Y; JMOG Group. Alternating sequential chemotherapy with

high-dose ifosfamide and doxorubicin/cyclophosphamide for adult non-small round cell soft tissue sarcomas. J Orthop Sci., 10: 258-263, 2005.

Shen ZN, Nishida K, Doi H, Oohashi T, Hirohata S, Ozaki T, Yoshida A, Ninomiya Y, Inoue H.
Suppression of chondrosarcoma cells by 15-deoxy-Delta 12,14-prostaglandin J2 is associated with altered expression of Bax/Bcl-xL and p21. Biochem Biophys Res Commun., 328:375-382, 2005.

Ito T, Ouchida M, Morimoto Y, Yoshida A, Jitsumori Y, Ozaki T, Sonobe H, Inoue H, Shimizu K.
Significant growth suppression of synovial sarcomas by the histone deacetylase inhibitor FK228 in vitro and in vivo. Cancer Lett., 224:311-319, 2005.

尾崎敏文, 土井英之, 国定俊之, 小野敦.
ここまでわかる骨・軟部腫瘍画像診断
最近のMRIの進歩.
日本整形外科学会雑誌, 79: 439-444, 2005

武田健, 尾崎敏文.
【肩関節総合画像診断マニュアル】核医学と肩腫瘍
肩周囲の骨軟部腫瘍における核医学検査の有用性
特に骨シンチグラフィ, タリウムシンチグラフィ
について.
Orthopaedics, 18: 67-73, 2005.

尾崎敏文, 国定俊之.
【骨・軟部腫瘍】治療 腫瘍用人工関節による患肢
温存手術.
NEW MOOK 整形外科, 18:97-107, 2005.

伊藤達男, 尾崎敏文, 大内田守
【整形外科疾患でのヒストンデアセチラーゼ阻害
剤の有用性】滑膜肉腫細胞株に対するHDAC抑制
剤FK228のin vivo, in vitroにおける抗腫瘍効果
の検討.
医学のあゆみ, 213: 1041-1046, 2005.

庄隆宏, 国定俊之, 川上直明, 尾崎敏文, 井上一
骨軟部病変におけるタリウムシンチ
(thallium-201)の定量評価.

中部日本整形外科災害外科学会雑誌,
48: 625-626, 2005.

井谷智, 尾崎敏文, 中田英二, 国定俊之, 田中雅人
仙尾骨脊索腫の治療成績.
中部日本整形外科災害外科学会雑誌,
48: 121-122, 2005.

中田英二, 尾崎敏文, 国定俊之, 大畑範英,
中川寧子
下腿の悪性軟部腫瘍の治療成績.
中部日本整形外科災害外科学会雑誌,
48: 109-110, 2005.

Kawaguchi S, Wada T, et al.
Phase I vaccination trial of SYT-SSX junction peptide in
patients with disseminated synovial sarcoma.
J Transl Med 3:1.2005

Sato O, Wada T, et al.
Expression of epidermal growth factor receptor, ERBB2
and KIT in adult soft tissue sarcomas. Cancer,
103:1881-1890.2005

Kawai A, Wada T, et al.
Alternating sequential chemotherapy with high-dose
ifosfamide and
doxorubicin/cyclophosphamide for adult
non-small round cell soft tissue sarcomas.
J Orthop Sci, 10:258-263.2005

Irifune H, Wada T, et al.
Aberrant Laminin beta3 Isoforms Downstream of
EWS-ETS Fusion Genes in Ewing Family Tumors.
Cancer Biol Ther, 4: 449-455.2005

Kawaguchi S, Wada T, et al.
A quest for therapeutic antigens in bone and soft tissue
sarcoma.
J Transl Med, 3:31.2005

Tsukahara T, Wada T, et al.
HLA-restricted specific tumor cytolysis by autologous T
cell cells infiltrating metastatic bone malignant fibrous
histiocytoma of lymph node.
J Orthop Res 24: 94-101. 2006

川口 哲, 和田卓郎, 他.

骨・軟部肉腫に対する腫瘍抗原特異的免疫療法.
整形・災害外科, 48 : 1186-1187, 2005

和田卓郎.

骨軟部肉腫の癌ワクチン療法の開発.
日整会誌 2006 印刷中

川口 哲, 和田卓郎.

骨軟部肉腫の免疫療法. 越智隆弘、他編.
New MOOK 整形外科. 金原出版, 東京, 2005,
229-234.

鍋田裕樹, 和田卓郎, 他.

悪性骨・軟部腫瘍に対する免疫療法の開発:
腫瘍抗原の同定. 北海道整災外, 2006 印刷中

川口 哲, 和田卓郎, 他.

骨軟部腫瘍に対する免疫療法.
関節外科, 2006 印刷中

井須和男 :

骨肉腫の化学療法のエビデンスとコツ。
骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点、80-84、
岩本幸英編、文光堂、東京、2005

Yonemoto T, Tatezaki S, et al:

Histological vascular invasion of tumor is a risk factor
for distant metastasis in malignant fibrous histiocytoma.
Anticancer Res 25:1337-1342, 2005.

石井猛, 鎗崎慎一郎, 他:

泌尿器癌骨転移.
整形・災害外科 48: 317-323, 2005.

米本司, 鎗崎慎一郎, 他:

骨軟部腫瘍のインフォームド・コンセント.
整形外科看護 10(8): 759-763, 2005.

石井猛, 鎗崎慎一郎, 他:

発熱, 高度貧血, 肝機能障害などの全身症状を呈した
通常型悪性線維性組織球腫の1例.
臨床整形外科 40: 1065-1069, 2005.

石井猛, 鎗崎慎一郎, 他 :

滑膜肉腫に対する化学療法の効果: 特にイフォスフ
ァミド大量療法の効果.
東日本整災会誌 17 : 605-608, 2005.

Katagiri H, Takahashi M, Wakai,K, et al.:

Prognostic factors and a scoring system for patients
with skeletal metastasis.

J Bone Joint Surg Br. 87 (5) : 698-703, 2005

Yamada K, Sugiura H, Takahashi M:

Single Center Experience of Treatment of Ewing's
Family of Tumors in Japan.

J Orthop Sci 11: 34-41, 2006

高橋満 :

悪性骨軟部腫瘍再建例の術後機能評価と QOL 骨盤・
股関節腫瘍切除後の再建

関節外科 24 (7) 90-98, 2005

片桐 浩久, 高橋満、高木 辰哉ほか:

シホジウム 転移のガイドライン 泌尿器科癌骨転移に
対する治療戦略 — 腎細胞癌と前立腺がんを中心として —.

日整会誌 79 561-569, 2005

Manabu Hoshi, Noriyoshi Kawaguchi et. al:

Surgical treatment for adamantinoma arising from the
tibia. J. Orthop. Sci., 10:665-670, 2005

松本誠一、川口智義他 :

X線による骨・軟部腫瘍の質的診断とその限界、
日整会誌 79(7):426-431, 2005

松本誠一、川口智義他 :

血管系腫瘍の臨床、
病理と臨床、23-12:1276-1281, 2005

松本誠一、川口智義他 :

骨・軟部悪性腫瘍に対する広範囲切除術、
NEW MOOK 整形外科/骨・軟部腫瘍、
18:91-96, 2005

川口智義 :

膝伸展機構の再建のコツ、整形外科 Knack&Pitfalls
骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点、第1版 : 258-267,
2005

松本誠一、川口智義 :

in situ preparation、整形外科 Knack&Pitfalls
骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点、第1版 : 290-293,
2005

眞鍋 淳：
スキップ転移の診断、整形外科 Knack&Pitfalls
骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点、第1版：53-55, 2005

眞鍋 淳：
パストツール処理骨移植による再建のコツ、整形外科
Knack&Pitfalls 骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点、
第1版：240-243, 2005

松本誠一：
末期癌患者の治療、整形外科学・外傷学、第7版：
198-199, 2005

2. 学会発表

田仲和宏、松田秀一、細川哲、播広谷勝三、
芳田辰也、福士純一、山本俊策、岩本幸英
非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法の安全性と
効果（第78回日本整形外科学会学術総会 平成17
年5月12日～5月15日（パシフィコ横浜））

角田和信、前田健、細川哲、播広谷勝三、岩本幸英
神経線維腫症I型における傍脊柱発生悪性神経鞘
腫瘍（第109回西日本整形・災害外科学会 平成17
年6月18日～19日（久留米石橋文化センター））

泉貞有、小田義直、長谷川匡、田宮貞史、山元英崇、
高比良知也、小林周、園部宏、川井章、岩本幸英、
恒吉正澄
上皮様分化を示す滑膜肉腫における細胞膜糖蛋白
“Dysadherin”の発現
（第38回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成17年7月21日～22日 パシフィコ横浜）

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、李岩、播広谷勝三、
小田義直、岩本幸英
ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤FK228による多剤
耐性骨肉腫・Ewing肉腫細胞における多剤耐性因子
P-glycoprotein, MRP1の発現増強
（第38回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成17年7月21日～22日 パシフィコ横浜）

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、
李岩、岩本幸英
FKAリン酸化によるマウス線維肉腫細胞の浸潤、転
移の制御（第3報）- FAKドミナントネガティブ変
異体FRNKによる機能阻害-

（第38回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成17年7月21日～22日 パシフィコ横浜）

小林周、小田義直、田宮貞史、山元英崇、
高比良知也、泉貞有、岩本幸英、恒吉正澄
悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）におけるCHFRの発現
（第38回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成17年7月21日～22日 パシフィコ横浜）

高比良知也、小田義直、田宮貞史、山元英崇、
小林周、泉貞有、岩本幸英、恒吉正澄
隆起性皮膚線維肉腫におけるCOL1A1-PDGFBキメラ
遺伝子と各遺伝子の発現量についての検討
（第38回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
平成17年7月21日～22日 パシフィコ横浜）

岡田貴充、田仲和宏、崎村陸、花田麻須大、
中村幸之、岩本幸英
ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤FK228による多剤
耐性骨肉腫・Ewing肉腫細胞における多剤耐性因子
P-glycoprotein, MRP1の発現増強
（第64回日本癌学会学術総会 平成17年9月14
日～16日（札幌））

泉貞有、小田義直、長谷川匡、高比良知也、
孝橋賢一、田宮貞史、山元英崇、小林周、岩崎宏、
岩本幸英、恒吉正澄
類上皮肉腫におけるhSNF5/INI1遺伝子異常
（第64回日本癌学会学術総会 平成17年9月14
日～16日（札幌））

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、
李岩、岩本幸英
FAKリン酸化によるマウス繊維肉腫細胞の浸潤、転
移の制御（第2報）- FAKドミナントネガティブ変
異体FRNKによる機能阻害-
（第64回日本癌学会学術総会 平成17年9月14
日～16日（札幌））

中村幸之、田仲和宏、崎村陸、花田麻須大、李旭、
岡田貴充、岩本幸英
Ewing肉腫細胞に対するVelcadeの抗腫瘍効果
（第64回日本癌学会学術総会 平成17年9月14
日～16日（札幌））

田仲和宏、岩本幸英 (シンポジウム)
Ewing ファミリー腫瘍における発がん分子機構
(第 20 回日本整形外科学会基礎学術集会 平成 17
年 10 月 20 日～21 日 三重県伊勢市)

田仲和宏、岩本幸英
骨肉腫：標準的化学療法と今後の課題
(第 43 回日本癌治療学会総会 平成 17 年 10 月 25
日～27 日 名古屋)

上條晃、比留間徹、櫛田和義 他
ヒト胞巣状軟部肉腫株 ASPS-KY の樹立
第 38 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
平成 17 年 7 月 21 日

竹山昌伸、比留間徹、櫛田和義 他
頸椎部 Dumb-bell 型神経鞘腫に対する脊柱再建を必
要としない経孔側方アプローチ
第 38 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
平成 17 年 7 月 21 日

比留間徹、櫛田和義 他
四肢悪性骨軟部腫瘍に対するリン酸カルシウム骨
ペーストの臨床経験
第 38 回日本整形外科学会 骨軟部腫瘍学術集会
平成 17 年 7 月 21 日

比留間徹、櫛田和義 他
化学療法を施行した高齢者骨軟部肉腫の治療成績
第 54 回東日本整形災害外科学会学術集会
平成 17 年 9 月 23 日

吉田行弘、大幸俊三、大幸英至、杉田秀幸、
龍順之助：当科における骨肉腫の治療成績。
第 38 回日本整形外科学会学術集会、
東京、2005、5

吉田行弘、大幸俊三、大幸英至、杉田秀幸、
龍順之助：生育期における悪性骨腫瘍切除後患肢再
建法の選択基準。
第 38 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会、
東京、2005、7(シンポジウム)

吉田行弘、大幸俊三、大幸英至、杉田秀幸、
松崎英剛、龍順之助：高齢者の悪性軟部腫瘍の治療。
第 53 回東日本整形災害外科学会、
東京、2005、9(シンポジウム)

Nakatani F, Chuman H, Kawai A, Yamaguchi U,
Morimoto Y, Endo M, Kobayashi E, Kimata Y,
Sakuraba M, Kadota H, Yano T, Beppu Y
Surgical management of soft tissue sarcomas of the
groin
The 13th International Symposium on Limb Salvage
(Sep 7-10, 2005, Seoul, Korea)

Endo M, Kobayashi E, Morimoto Y, Yamaguchi U,
Nakatani F, Kawai A, Chuman H, Beppu Y
Concomitant use of vascularized fibular graft and
pasteurized autologous bone graft in surgery for bone
and soft tissue sarcoma of lower extremity
The 13th International Symposium on Limb Salvage
(Sep 7-10, 2005, Seoul, Korea)

Morimoto Y, Endo M, Yamaguchi U, Nakatani F,
Kawai A, Chuman H, Beppu Y
Negative pressure dressing systems help management of
chronic wound after bone and soft tissue tumor resection
The 13th International Symposium on Limb Salvage
(Sep 7-10, 2005, Seoul, Korea)

Yamaguchi U, Chuman H, Endo M, Morimoto Y,
Nakatani F, Kawai A, Beppu Y
Short-term outcome and complications of long fusions
for patients with metastatic disease involving the spine
The 13th International Symposium on Limb Salvage
(Sep 7-10, 2005, Seoul, Korea)

Kawai A, Kadota H, Yamaguchi U, Morimoto Y, Endo
M, Nakayama R, Nakatani F, Chuman H, Beppu Y
Blood loss associated with musculoskeletal tumor
surgery
The 41st Annual Meeting of American Society of
Clinical Oncology (May 13-17, 2005, Orlando, USA)

中谷文彦、中馬広一、川井章、山口洋、森本裕樹、
遠藤誠、飛内賢正、小林幸夫、渡辺隆、牧本敦、
別府保男
骨原発性悪性リンパ腫の臨床病理学的検討
第 38 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
(2005. 7. 21～22 横浜)

遠藤誠、中馬広一、鎌田正、森本裕樹、山口洋、
中谷文彦、川井章、別府保男
骨・軟部腫瘍に対する重粒子線治療後の疼痛・神経
障害の緩和方法

第 38 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
(2005. 7. 21~22 横浜)

森本裕樹、山口洋、中谷文彦、川井章、中馬広一、
別府保男

隆起性線維肉腫の治療成績

第 38 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
(2005. 7. 21~22 横浜)

川井章、中馬広一、中谷文彦、山口洋、森本裕樹、
遠藤誠、中山ロバート、末原義之、別府保男

原発性骨盤悪性骨腫瘍の治療成績

第 38 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
(2005. 7. 21~22 横浜)

中馬広一、川井章、中谷文彦、山口洋、森本裕樹
遠藤誠、別府保男

腫瘍専門医との共同治療現場での手術適応と支援
的手術方法の実際

第 78 回日本整形外科学会 学術総会(2005. 5. 12~
15 横浜)

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
骨軟部腫瘍に対する複合組織移植術を用いた再建
例の検討

第 78 回日本整形外科学会 学術総会(2005. 5. 12~
15 横浜)

川崎元敬、川井章、中山ロバート、遠藤誠、
森本裕樹、山口洋、中谷文彦、中馬広一、別府保男、
長谷川匡

四肢発生骨肉腫の予後因子と治療成績の変遷

第 43 回日本癌治療学会 総会(2005. 10. 25~27 名
古屋)

川井章、別府保男、中馬広一、中谷文彦、山口洋、
森本裕樹、遠藤誠、和田卓郎、伊原公一郎

上肢悪性骨軟部腫瘍治療後の患肢機能と QOL

第 54 回東日本整形災害外科学会 学術集会
(2005. 9. 23~24 東京)

石部達也、中山富貴、岡本健、長山聡、青山朋樹
柴田弘太郎ロバーツ、嶋靖子、中村孝志、

戸口田淳也: 滑膜肉腫の細胞起源および分化誘導療
法の可能性について。

第 38 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2005. 7. 21 横浜)

嶋靖子、岡本健、石部達也、青山朋樹、西庄功一、
柴田弘太郎、中山富貴、中村孝志、清野透、

戸口田淳也 :

骨髄間葉系幹細胞の癌化と分化の関連性について

第 38 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2005. 7. 21 横浜)

西庄功一、中山富貴、青山朋樹、石部達也、嶋靖子、
柴田弘太郎、中村孝志、戸口田淳也 :

骨肉腫における骨分化形質発現における
Wnt/bcatenin 経路の役割。

第 38 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2005. 7. 21 横浜)

大塚聖視、青山朋樹、柴田弘太郎ロバーツ、吹上謙
一、中山富貴、中村孝志、大塚隆信、戸口田淳也 :

骨肉腫細胞の分化能の可塑性とその制御機構につ
いて。

第 38 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2005. 7. 21 横浜)

中山富貴、坪山直生、戸口田淳也、足立荘一、
平松英文、小林道弘、中村孝志 :

四肢骨肉腫に対する Etoposide を使用した化学療法
の成績。

第 38 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2005. 7. 22 横浜)

坪山直生、笠原勝幸、鬼木浩二、戸口田淳也、
中山富貴、中村孝志 :

下肢悪性種横治療後長期生存者の自己健康評価。

第 38 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会
(2005. 7. 22 横浜)

戸口田淳也 :

骨軟部腫瘍における遺伝子解析の臨床応用。

第 14 回近整会夏期研修会 (2005. 8. 27 淡路島)

戸口田淳也 :

骨軟部腫瘍：遺伝子診断と再生医療の応用。

第 33 回岡山県整形外科勤務医会 (2005. 9. 3 岡山)

保坂泰介、戸口田淳也、中村孝志、Webster K Cavenee、
Karen C Arden :

転写因子 Foxo1 の生理的及び腫瘍新生血管における
発現解析。

第 64 回日本癌学会総会 (2005. 9. 14 札幌)