

福川千香子、長山聡、片桐豊雅、戸口田淳也、  
中村祐輔：

滑膜肉腫特異的に発現亢進が認められる遺伝子  
FZD10 の機能解析およびその抗体治療としての可能  
性の検討。

第 64 回日本癌学会総会 (2005. 9. 14 札幌)

大塚聖視、中山富貴、西庄功一、青山朋樹、  
石部達也、柴田弘太郎ロバーツ、嶋靖子、中村孝志  
大塚隆信、戸口田淳也：

SYT-SSX2 融合遺伝子の新規 variant.

第 64 回日本癌学会総会 (2005. 9. 14 札幌)

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

p53 欠損骨芽細胞 MMC2 の脱分化過程における  
Wnt/bcatenin 経路の役割。

第 64 回日本癌学会総会 (2005. 9. 14 札幌)

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

遺伝子発現と多分化能からみた滑膜肉腫細胞と神  
経堤細胞の類似性。

第 64 回日本癌学会総会 (2005. 9. 15 札幌)

嶋靖子、岡本健、青山朋樹、西庄功一、石部達也、  
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過程と分化能の関連性につ  
いて。

第 64 回日本癌学会総会 (2005. 9. 15 札幌)

松原央、足立荘一、今井剛、水嶋康浩、渡部基信、  
西庄功一、戸口田淳也、中畑龍俊：

Depsipeptide 耐性株の樹立と PI3K inhibitor による  
耐性克服。

第 64 回日本癌学会総会 (2005. 9. 16 札幌)

石部達也、中山富貴、長山聡、青山朋樹、中村孝志、  
戸口田淳也：

滑膜肉腫細胞の多分化能は神経堤細胞起源を示唆  
する。

第 20 回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2005. 10. 20 伊勢)

嶋靖子、岡本健、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 20 回日本整形外科学会基礎学術集会  
(2005. 10. 20 伊勢)

中山富貴、戸口田淳也：

分子遺伝学的診断と今後の課題。

第 43 回日本癌治療学会総会 (2005. 10. 25 名古屋)

Ishibe, T., Nakayama, T., Aoyama, T., Nishijo, K.,  
Shibata, K.R., Shima, Y., Otsuka, S., Nagayama, S.,  
Nakamura, T., Toguchida, J. Gene-expression pattern  
and differentiation potential of synovial sarcoma suggest  
its cellular origin as neural crest-derived cell. 11th  
CTOS (2005.11.29 Boca Raton)

Otsuka, S., Aoyama, T., Ishibe, T., Shibata, K.R., Shima,  
Y., Fukiage, K., Nakayama, T., Nakamura, T., Otsuka,  
T., Toguchida, J.

Differentiation potency and plasticity as mesenchymal  
stem cells of osteosarcomas.

11th CTOS (2005.11.29 Boca Raton)

Nishijo, K., Nakayama, T., Aoyama, T., Ishibe, T.,  
Shima, Y., Shibata, K.R., Nakamura, T., Toguchida, J.

Involvement of Wnt-b-catenin pathway in the  
de-differentiation process of murine osteosarcomas.

11th CTOS (2005.11.29 Boca Raton)

光野芳樹、石部達也、長山聡、西庄功一、青山朋樹、  
中山富貴、中村孝志、戸口田淳也：

滑膜肉腫における上皮構造形成に関するクローデ  
イン遺伝子群の解析。

第 28 回日本分子生物学会年会 (2005. 12. 7 福岡)

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 28 回日本分子生物学会年会 (2005. 12. 7 福岡)

Matsumine et al.

Expression of Decorin , a Small Leucine-Rich  
Proteoglycan, as a Biomarker of Outcome in Soft Tissue  
Tumor. 6th Meeting of Asia Pacific Musculoskeletal  
Tumor Society (APMSTS), January, Chiang Mai.

Nakazora S et al.

Extraskelatal Myxoid Chondrosarcoma Arising at the Periosteum of the Clavicle. 6th Meeting of Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (APMSTS), January, Chiang Mai.

Nakamura T et al.

Four Cases of Foreign Body Granuloma Needed to Distinguish from Malignant Soft Tissue Tumors. 6th Meeting of Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (APMSTS), January, Chiang Mai.

Niimi R.

Primary osteosarcoma of the lung. 6th Meeting of Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (APMSTS), January, Chiang Mai.

Kusuzaki K. et al

Clinical outcome of a novel photodynamic therapy technique using acridine orange for synovial sarcomas. 6th Meeting of Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (APMSTS), January, Chiang Mai.

Matsumine A et al.

Novel Hyperthermia for Metastatic Bone Tumor with Ferromagnetic Materials by Generating an Extracorporeal Electromagnetic Field. 6th Meeting of Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (APMSTS), January, Chiang Mai.

Matsumine A et al.

Calcium phosphate cement in musculoskeletal tumor surgery. 13th International Symposium on Limb Salvage (ISOLS), September, Seoul.

Kusuzaki K et al.

Photo and radiodynamic therapies with acridine orange for reduction surgery in musculoskeletal sarcoma. 13th International Symposium on Limb Salvage (ISOLS), September, Seoul.

Matsubara T et al.

Relationship between acridine orange (photosensitizer) affinity and extracellular Ph in malignant musculoskeletal tumors. 51st Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, January, Washington,D.C.

Miyazaki S et al.

Selective chemotherapy targeting methylthioadenosine phosphorylase in osteosarcoma. 51st Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, January, Washington,D.C.

Tomoda R et al.

Low dose methotrexate inhibits lung metastasis and lengthens survival in rat osteosarcoma. 51st Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, January, Washington,D.C.

Matsumine A et al.

Expression of decorin, a small leucine-rich proteoglycan, as a biomarker of outcome in soft tissue tumor. 51st Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, January, Washington,D.C.

松峯昭彦 他.

骨腫瘍におけるリン酸カルシウム骨ペーストの有用性. 奈良バイオセラミックス研究会、2月、奈良

楠崎克之 他.

骨肉腫：標準的外科治療法と今後の展望. 第43回日本癌治療学会、10月、名古屋

松峯昭彦 他.

体外交流磁場発生装置を用いた転移性骨腫瘍に対する磁性体温熱療法. 第43回日本癌治療学会、10月、名古屋

新美塁 他.

悪性顆粒細胞種の2例. 第38回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会、7月、横浜.

新美塁 他.

悪性褐色脂肪肉腫が疑われた大腿部再発性軟部腫瘍の一例. 第38回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会、7月、横浜.

松原孝夫 他.

横紋筋肉腫に対するアクリジンオレンジ光線力学的療法の有用性についての基礎的および臨床的研究. 第38回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会、7月、横浜.

松峯昭彦 他.

神経線維腫と悪性末梢神経鞘腫の鑑別における MRI の有用性. 第 38 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会、7 月、横浜.

新谷健 他.

骨・軟部腫瘍における Brachytherapy 併用の有用性. 第 38 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会、7 月、横浜.

中村智樹 他.

甲状腺癌骨転移症例の臨床像の検討. 第 38 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会、7 月、横浜.

奥山典孝 他.

ヒト乳癌細胞 (MDA-MB-231) の骨転移における Matrix Metalloproteinases (MMPs) の発現. 第 20 回日本整形外科学会基礎学術集会、10 月、三重県伊勢市.

新谷健 他.

軟部肉腫における Hypoxia-inducible Factor (HIF)-1 $\alpha$  発現の検討. 第 20 回日本整形外科学会基礎学術集会、10 月、三重県伊勢市.

松原孝夫 他.

軟部腫瘍における腫瘍組織 pH と予後の検討. 第 20 回日本整形外科学会基礎学術集会、10 月、三重県伊勢市.

松峯昭彦 他.

骨・軟部腫瘍の分子標的としての Small Leucine-rich Proteoglycan; Decorin の同定. 第 20 回日本整形外科学会基礎学術集会、10 月、三重県伊勢市.

中村智樹 他.

悪性軟部腫瘍と鑑別を要した異物肉芽腫の 4 例. 第 105 回中部日本整形外科学会災害外科学会、10 月、米子市.

中空繁登 他.

鎖骨骨膜から発生した骨外性粘液軟骨肉腫の一例. 第 105 回中部日本整形外科学会災害外科学会、10 月、米子市.

中村智樹 他.

長期に持続する著名な高ビリルビン血症患者に生

じた大腿骨病的骨折の成因についての臨床病理学的検討. 第 105 回中部日本整形外科学会災害外科学会、10 月、米子市.

松峯昭彦 他.

体外交流電磁場発生装置を用いた転移性骨腫瘍に対する磁性体温熱療法. 第 43 回日本癌治療学会、10 月、名古屋.

中空繁登 他.

術後インターフェロンの局所投与を試みた clear cell sarcoma の 2 例. 第 104 回中部日本整形外科学会災害外科学会、4 月、大阪.

新美壘 他.

自家骨移植による再建を行った第 1 中手骨軟骨肉腫の 1 例. 第 104 回中部日本整形外科学会災害外科学会、4 月、大阪.

新谷健 他.

多発性神経鞘腫に隆起性皮膚線維肉腫を合併した一例. 第 104 回中部日本整形外科学会災害外科学会、4 月、大阪.

松峯昭彦 他.

単純性骨嚢腫 (SBC) に対するステロイド注入法の術後長期治療成績. 第 104 回中部日本整形外科学会災害外科学会、4 月、大阪.

松原孝夫 他.

転移性骨腫瘍に対する低侵襲手術の開発. 第 104 回中部日本整形外科学会災害外科学会、4 月、大阪.

濱田健一郎、上田孝文、名井陽、樋口一郎、富田裕彦、畑澤順、吉川秀樹：

FDG-PET による悪性骨・軟部腫瘍の化学療法効果判定 (第 38 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 7. 21. 2005)

上田孝文、吉川秀樹、大塚隆信：

骨・軟部悪性腫瘍に対する術前化学療法効果判定の有用性と限界一日整会骨・軟部腫瘍委員会多施設共同研究一 (第 38 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 7. 21. 2005)

久田原郁夫、上田孝文、名井陽、荒木信人、倉都滋之、青木康彰、吉川秀樹：

四肢発生骨肉腫の長期治療成績 (第 38 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 7. 21. 2005)

名井陽、菅野伸彦、小山毅、山梨亘、玉井宣行、上田孝文、越智隆弘、吉川秀樹：  
ナビゲーションを利用した骨盤類骨骨腫の低侵襲切除術の試み (第 38 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 7. 21. 2005)

竹中聡、中紀文、荒木信人、橋本伸之、久田原郁夫、青木康彰、松峰昭彦、中山富貴、家口尚、馬場一郎、名井陽、上田孝文、戸口田淳也、内田淳正、吉川秀樹：  
SYT-SSX Fusion Type は滑膜肉腫患者の予後と相關するか？—関西骨軟部腫瘍研究会多施設共同研究結果— (第 38 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 7. 22. 2005)

中紀文、荒木信人、橋本伸之、上田孝文、吉川秀樹、伊藤和幸：  
SYT-SSX の SSX 部分は滑膜肉腫細胞株の造腫瘍能を抑制する (第 20 回日本整形外科学会 基礎学術集会 10. 20. 2005)

外堀司、吉岡潔子、上田孝文、名井陽、吉川秀樹、伊藤和幸：  
マウス骨肉腫細胞における BMP Signaling の機能解析 (第 20 回日本整形外科学会 基礎学術集会 10. 20. 2005)

橋本伸之、外堀司、中紀文、伊藤和幸、荒木信人、吉川秀樹：  
Zoledronic Acid による Doxorubicin 抗腫瘍効果の増強作用—Dunn 骨肉腫細胞を用いて— (第 20 回日本整形外科学会 基礎学術集会 10. 20. 2005)

大坪英則、中田研、片貝大輔、藤江裕道、中村憲正、吉川秀樹：  
Scaffold を用いてヒト滑膜由来幹細胞より作製した三次元培養組織における力学的特性の検討 (第 20 回日本整形外科学会 基礎学術集会 10. 20. 2005)

名井陽、岸田友紀、浅井達哉、富田裕彦、青笹克之、吉川秀樹：  
骨肉腫高肺転移株 LM8 の肺転移能を規定する分子機構—VCP/NF $\kappa$ B 経路 (第 20 回日本整形外科学会 基礎学術集会 10. 21. 2005)

岸田友紀、名井陽、吉川秀樹：  
骨肉腫肺転移における NF $\kappa$ B の役割と天然 NF $\kappa$ B 抑制剤による抗転移療法の可能性 (第 20 回日本整形外科学会 基礎学術集会 10. 21. 2005)

海渡貴司、小島秀人、名井陽、上田孝文、吉川秀樹：  
Ewing 肉腫に対する TK-HSV/GCV による新規遺伝子治療 (第 20 回日本整形外科学会 基礎学術集会 10. 21. 2005)

沼本邦彦、国定俊之、吉田晶、中川寧子、武田健、尾崎敏文：  
滑膜肉腫における Methylation Specific PCR 法による RASSF1A プロモーターメチル化の解析。日本整形外科学会雑誌, 79: S768, 2005

尾崎敏文、沼本邦彦、中川寧子、吉田晶、武田健、国定俊之。  
骨・軟部腫瘍の分子生物学 骨軟部腫瘍の遺伝子・染色体変異。日本整形外科学会雑誌, 79: S743, 2005

国定俊之、尾崎敏文、中田英二、沼本邦彦、橋詰博行  
前腕-手部悪性腫瘍の治療法 軟部組織再建を行った手、前腕の悪性骨・軟部腫瘍。日本整形外科学会雑誌, 79: S569, 2005

井谷智、尾崎敏文、国定俊之、中田英二、沼本邦彦、舘崎慎一郎、鎌田正。  
重粒子線治療を行った骨・軟部腫瘍の 5 例。日本整形外科学会雑誌, 79: S685, 2005.

中田英二、尾崎敏文、国定俊之、井谷智。  
悪性末梢神経鞘腫の治療成績。日本整形外科学会雑誌, 79: S680, 2005.

沼本邦彦、尾崎敏文、国定俊之、大畑範英、中川寧子、武田健、井谷智。  
iVAC 療法が著効した成人手部発生胞巣型横紋筋肉腫の 2 例。日本整形外科学会雑誌, 79: S674, 2005.

生熊久敬、田中雅人、杉本佳久、橋詰博行、三澤治夫、瀧川朋亨、尾崎敏文。  
当科における頸髄腫瘍の手術成績。日本整形外科学会雑誌, 79: S604, 2005.

国定俊之, 尾崎敏文, 中田英二, 沼本邦彦, 武田健, 井谷智.

骨・軟部腫瘍に対する画像診断の現状と今後の展望  
骨・軟部腫瘍に対する画像診断の有用性とその限界.  
日本整形外科学会雑誌, 79: S557, 2005.

尾崎敏文, 国定俊之, 大畑範英, 中川寧子, 沼本邦彦, 武田健.

骨盤部悪性骨腫瘍に対する患肢温存手術 骨盤部悪性骨・軟部腫瘍の治療.  
日本整形外科学会雑誌, 79: S551, 2005.

中田英二, 尾崎敏文, 国定俊之, 大畑範英  
仙骨部の骨軟部腫瘍の治療成績.

日本整形外科学会雑誌, 79: S198, 2005.

沼本邦彦, 尾崎敏文, 国定俊之, 大畑範英, 中川寧子, 武田健, 井谷智, 橋詰博行.

悪性軟部腫瘍に対する追加広範切除術.  
日本整形外科学会雑誌, 79: S195, 2005.

国定俊之, 尾崎敏文, 沼本邦彦, 武田健, 井谷智.  
術前放射線温熱化学療法を行った高悪性度軟部肉腫症例の長期成績.

日本整形外科学会雑誌, 79: S65, 2005.

杉本佳久, 生熊久敬, 田中雅人, 尾崎敏文.

胸髄に生じた軟膜下脂肪腫の2例.

中部日本整形外科災害外科学会雑誌,  
48 Suppl.: 137, 2005.

武田健, 尾崎敏文, 沼本邦彦, 井谷智, 国定俊之.  
軟部腫瘍に類似した炎症型悪性線維性組織球腫の4例.

日本骨・関節感染症研究会, 28 回抄録集: 52, 2005.

米田泰史, 中田英二, 井谷智, 沼本邦彦, 武田健,  
国定俊之, 尾崎敏文.

大腿骨病変を呈した SAPHO 症候群の1例.

中国・四国整形外科学会雑誌, 17: 397, 2005.

Wada T, et al.

10th Annual Meeting of Connective Tissue Oncology Society,  
Nov. 19-21, 2005, Boca Raton, FL.

Tsukahara T, Wada T, et al.

Identification of human autologous cytotoxic

T-lymphocyte-defined osteosarcoma gene that encodes a transcriptional regulator, Papillomavirus Binding Factor.

In: 51<sup>st</sup> Annual Meeting of Orthopaedic Research Society: 2005 Feb20-23: Washington DC, USA.

Kawaguchi S, Wada T, et al.

Phase I vaccination trial of SYT-SSX junction peptide in patients with disseminated synovial sarcoma.

In: The 16<sup>th</sup> Japanese-Korean Combined Orthopaedic Symposium: 2005 July7-9, Gifu, Japan.

Tsukahara T, Wada T, et al.:

Distribution and prognostic significance of papillomavirus binding factor and HLA-class I in osteosarcoma and other bone and soft tissue sarcomas.

In: 20<sup>th</sup> Annual Meeting of International Society for Biological Therapy of Cancer: 2005 Nov 11-13, Alexandria, USA.

Kawaguchi S, Wada T, et al.

Phase I vaccination trial of SYT-SSX junction peptide and its HLA-A\*2402 anchor substitute in patients with disseminated synovial sarcoma.

In: The 11<sup>th</sup> Annual Meeting of the Connective Tissue Oncology Society: 2005 Nov19-21, Boca Raton, USA.

和田卓郎, 他:

骨軟部肉腫に対する癌ワクチン療法 (シンポ: 新時代の癌免疫研究).

第64回日本癌学会学術総会.

2005年9月16日, 札幌市

川口 哲, 和田卓郎, 他.

HLA-A24 拘束性 SYT-SSX 転座遺伝子ペプチドを用いた滑膜肉腫患者への免疫療法: ペプチド単独使用による第一相臨床試験. (ワークショップ: がんワクチン療法臨床試験).

第64回日本癌学会: 2005年9月14-16日: 札幌.

塚原智英, 和田卓郎, 他.

骨肉腫組織における新規腫瘍抗原 PBF と HLA-class I 分子の発現解析. (ワークショップ: エフェクター細胞の制御).

第64回日本癌学会: 2005年9月14-16日: 札幌.

合田猛俊, 井須和男, 平賀博明, 谷代恵太:

上腕骨単発性骨嚢腫の治療.

第108回北海道整形災害外科学会

(2005年1月29日～30日)

平賀博明、武田真太郎、合田猛俊、井須和男、鈴木宏明、山城勝重、畑中渉：

Erdheim-Chester 病の1例。

第109回北海道整形災害外科学会

(2005年6月25日～26日)

合田猛俊、井須和男、平賀博明、武田真太郎：

単発性骨嚢腫の治療その2—大腿骨—。

第109回北海道整形災害外科学会

(2005年6月25日～26日)

石井猛、舘崎慎一郎、他：

当院における高悪性度骨肉腫患者の長期治療成績。

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)

[日本整形外科学会雑誌. 79: S578, 2005.]

米本司、舘崎慎一郎、他：

骨原発肉腫における CT perfusion を用いた術前化学療法の効果判定。

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)

[日本整形外科学会雑誌, 79: S576, 2005.]

Ishii T, Tatezaki S, et al.:

Treatment of synovial sarcoma patients with pulmonary metastasis at the time of diagnosis.

13th International Symposium on Limb Salvage

(Sept.7-10.2005, Seoul, Korea)

Yonemoto T, Tatezaki S, et al.:

The value of CT perfusion in the evaluation of preoperative chemotherapy of bone sarcoma.

13th International Symposium on Limb Salvage

(Sept.7-10.2005, Seoul, Korea)

Iwata S, Tatezaki S, et al.:

Extensor mechanism reconstruction after endoprosthesis replacement of the proximal tibia.

13th International Symposium on Limb Salvage

(Sept.7-10.2005, Seoul, Korea)

米本司、舘崎慎一郎、他：

小児の骨肉腫患者における膝回転形成術の有用性。

第21回日本小児がん学会(2005.11.25-26, 宇都宮)

[小児がん, 42: 558, 2005.]

岩田慎太郎、舘崎慎一郎、他：

成長期小児の骨肉腫に対する延長型人工関節の成績。第21回日本小児がん学会(2005.11.25-26, 宇都宮) [小児がん, 42: 634, 2005.]

米本司、舘崎慎一郎、他：

小児骨肉腫患者に対するインフォームド・コンセント。第13回千葉県がんセンター例会

(2005.12.3, 千葉)

高橋満、片桐浩久、高木辰哉ほか：

骨肉腫に対する化学療法—イフォマイドを追加する意義について—

第38回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会

2005年7月21～22日

山田健志、杉浦英志、高橋満ほか：

成人例小円形細胞肉腫に対する自家末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法の臨床第Ⅱ相試験

第43回日本癌治療学会総会

2005年10月25～27日

松本誠一、川口智義他：

浸潤性軟部悪性線維性組織球腫の画像診断

—浸潤はどこまで判るか—、

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)

伊沢直広、川口智義他：

骨肉腫治療後に原発性悪性腫瘍が多発した1例、

日整会誌, 79:S713, 2005 (2005.7.22 横浜)

重光俊男、川口智義他：

全大腿骨置換術による患肢温存手術、

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)

下地 尚、川口智義他：

軟骨系腫瘍の分子生物学的悪性度診断、

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)

黒田浩司、川口智義他：

軟部肉腫手術における術前放射線療法の意義、

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)

松本誠一、川口智義他：血管性腫瘍の臨床、  
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)

阿江啓介、川口智義他：  
高分化型脂肪肉腫の診断 一脂肪腫との鑑別一、  
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)

星 学、川口智義他：  
傍骨性および骨膜性骨肉腫の治療経験、  
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)

谷澤泰介、川口智義他：  
軟骨肉腫の治療成績、  
第 38 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会  
(2005. 7. 22 横浜)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

## Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

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  
分担研究者 田仲 和宏 九州大学病院整形外科助手

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有効な治療法は開発されていない。現在の高悪性度非円形細胞軟部肉腫の標準治療は手術であるが、手術単独での生存率は約35%に過ぎない。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レジメンは存在しない。我が国では、軟部肉腫進行例に対しADM+CPM+IFO 併用化学療法の第2相試験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ものである。また、悪性骨軟部腫瘍における発がん機構や悪性形質獲得のメカニズムについても解析を進めた。薬剤耐性や浸潤・転移に対する新しい有効な治療法の開発が今後の課題である。

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、後者が圧倒的多数を占めている。非円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は世界的に見ても確定しておらず、手術による切除が治療の中心となっている。しかし、肺転移を高率に生じるため、手術単独による高悪性度軟部肉腫の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の確立が重要である。欧米における進行例に対する臨床試験では、アドリアマイシン(ADM)とイホマイド(IFO)の高い奏効性が示されており、この2剤が現時点における非円形細胞肉腫に対す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、手術と併用する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を含む補助化学療法の比較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。また最近エピルビシン(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存率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の第2相試験が行われたのみであり、軟部肉腫に対する補助化学療法の第2相試験が存在しておらず、比較試験を行うための基盤が整っていない。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第2相試験を計画し、薬剤としては現時点で最も効果が期待できる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。

しかし、一方で、非円形細胞肉腫は既存の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。

## 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 (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/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比較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4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。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。

#### 年次計画：

現在症例集積を進めているが、今後の年次計画として、平成18年度は症例集積、モニタリング、中間解析、平成19年度は登録終了、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。

#### (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。

「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」

- 1) 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する。

融合遺伝子を発現する細胞株や、融合遺伝子を導入した線維芽細胞を用い、細胞周期やアポトーシスの異常について検討する。

2) 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探索を行う。親株と同等に感受性を示した薬剤に対しては、マウスを用いた個体レベルの実験で有効性を確認する。また、薬剤耐性関連遺伝子産物の機能を阻害することで、薬剤感受性が向上するかどうかについても検討する。

3) 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する。

### C. 研究結果

本研究は、四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍の大多数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 of 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。

一方、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-Flt1 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、発がんに結びつい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。

### D. 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ことから、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、進行例を対象とする第 2 相試験においても 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進行例の生存率の改善を示した臨床研究は皆無である。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、進行例の生命予後を改善するほどの効果は得られないものと考えられた。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ているが、標準的レジメンは未だ確立されていない。特に我が国では本疾患に対する臨床試験が少なく、切除不能の進行例に対して ADM+CPM+IFO 3 剤併用化学療法の第 2 相試験が行われたのみであり、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第 3 相試験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おり、極めて意義深いと考えられる。

また、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-Fli1 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。

#### 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。これまでに全国 26 施設による研究組織を整備し、計画書作成にあたっては JCOG と綿密に討論を重ね、科学的に妥当であり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+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。また、悪性骨軟部腫瘍における発がんや悪性形質獲得の分子メカニズムについても解析を進めた。薬剤耐性や浸潤・転移に対する新しい有効な治療法の開発が今後の課題である。

#### 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ない。

#### 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  
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-Fli1 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

2. 学会発表

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)

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)

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)

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

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

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-

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

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 64 回日本癌学会学術総会 平成 17 年 9 月 14 日  
～16 日 (札幌)

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

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

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-

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 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 (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 43 回日本癌治療学会総会 平成 17 年 10 月 25 日  
～27 日 名古屋

田仲和宏、岩本幸英

骨肉腫：標準的化学療法と今後の課題

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

骨軟部腫瘍に対する新規分子標的治療法に関する研究

分担研究者 荒木 信人 大阪府立成人病センター 整形外科部長

研究要旨 がん精巢抗原の一つである SSX の発現量定量系を開発した。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し、高悪性度軟部腫瘍に対する新たな治療法の分子標的として有望である。

A. 研究目的

SSX は滑膜肉腫の原因融合遺伝子 SYT-SSX を形成する遺伝子として単離された。SSX の生理的発現は精巣に限局し、かつ種々の腫瘍で発現が認められることから、MAGE などと同様のがん精巢抗原の一員とされている。本研究の目的は骨軟部腫瘍における SSX 遺伝子の発現を定量解析し、SSX の分子マーカーとしての意義を明らかにし、SSX を標的とする新規分子標的治療が骨軟部腫瘍に適応可能か調べることである。

B. 研究方法

NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) 法は一定温度で反応が進む核酸増幅法で、RNA を鋳型としているためゲノム DNA の影響を受けない。カイノス (株) と共同で SSX 遺伝子の NASBA 定量系を開発し、外科的治療を行った 211 例の骨軟部腫瘍症例で SSX の発現を定量解析した。

次に SSX 遺伝子発現量と解析症例の悪性度や病期などの臨床因子との相関解析を行った。

(倫理面への配慮)

遺伝子発現定量解析は倫理委員会及び本人の承諾のもとに行い、個人情報とは連結可能匿名化した。

C. 研究結果

開発した SSX 遺伝子の NASBA 定量系は測定可能領域が  $10^2$ - $10^7$ /μg RNA と幅広い range を有し、同時に高い再現性を示した。

骨軟部腫瘍 211 例の SSX の発現量は対数換算で 0.6 から 6.6 (中央値 2.5) で、検体間で大きな差を認めた。悪性腫瘍群 75 例では中央値 3.3 (0.6-6.6) で、良性腫瘍群 136 例の 2.3 (0.8-4.2) に比べ、有意に高値を示した ( $P < 0.0001$ )。個別組織型では、骨肉腫、悪性神経鞘腫、悪性線維性組織球腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫で特に高値を示した。また、悪性腫瘍群 75 例で臨床病期分類したところ、初診時遠隔転移を有

する stage3 の 22 例 (中央値 4.7) は stage1,2 の 53 例 (中央値 3) に比べ有意に高値を示した ( $P < 0.005$ )。

D. 考察

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。

また、SSX の発現は精巣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。

E. 結論

SSX は悪性度、進行度の分子マーカーとして有望であり、高悪性骨軟部腫瘍に対する新たな治療法の標的となり得る。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

骨軟部肉腫の手術における至適切除縁の検討

分担研究者 櫛田 和義 神奈川県立がんセンター 骨軟部腫瘍外科部長

研究要旨 骨軟部肉腫の摘出標本の切除縁評価と局所再発の関係を調査した。高悪性肉腫でも、「2cm 広範切除縁」以上が確保されていれば、再発率は3.6%（55例中2例）と低かった。低悪性肉腫では「1cm 広範切除縁」以上が確保されていれば、再発例はなかった（38例中0例）。骨軟部肉腫手術においては、高悪性では「2cm 広範切除縁」以上、低悪性では「1cm 広範切除縁」以上が達成すべき切除縁であった。

A. 研究目的

骨軟部肉腫の手術療法において、最も重要なことは、局所再発させない適切な切除縁で手術を行い、局所の根治性を確保することである。局所再発は単に局所の問題ではなく、しばしば遠隔転移を伴い、生命予後に関連している。肉腫の手術計画を立てる場合、局所の根治性を保障するにはどの程度の切除縁で計画すればよいのであろうか。そのためには、肉腫の手術に際し、目標とすべき安全な切除縁を知る必要がある。我々は集積された自験例を調査しどの程度の切除縁が確保すれば局所根治性が得られるかを調査した。

B. 研究方法

対象としては、当科で手術を行い、術後1年以上経過した骨軟部肉腫338例のうち、放射線治療を併用した例と、術前化学療法が著効を示した例を除外した176例である。骨腫瘍55例、軟部腫瘍121例で組織学的には、高悪性腫瘍106例、低悪性腫瘍70例であった。

摘出標本の切除縁評価については、日本整形外科学会編「骨・軟部肉腫切除縁評価法」に従って実施した。「治癒的切除縁」「広範切除縁」「腫瘍辺縁部切除縁」「腫瘍内切除縁」の4段階に分類し、さらに広範切除縁は腫瘍と切除縁の間のバリエーションと距離によって「1cm 広範切除縁」から「4cm 広範切除縁」に分類した。以上の方法で、176例の摘出標本の切除縁と局所再発を調査し、その関連性について検討した。

C. 研究結果

176例のうち26例に局所再発が生じた。再発率は高悪性腫瘍19%（106例中20例）、低悪性腫瘍8.6%（70例6例）であった。各切除縁ごとの局所再発率を見ると「治癒的切除縁」5.6%（18例中1例）、「3cm

広範切除縁」9例中再発なし、「2cm 広範切除縁」3.6%（28例中1例）、「1cm 広範切除縁」13%（23例中3例）、「腫瘍辺縁部切除縁」47%（17例中8例）、「腫瘍内切除縁」64%（11例中7例）であった。一方、低悪性腫瘍では、「1cm 広範切除縁」以上では再発は1例もなく、「腫瘍辺縁部切除縁」13%（23例中3例）、「腫瘍内切除縁」33%（9例中3例）であった。

D. 考察

現在、四肢切断術は少なくなり、患肢温存手術が増加している。すなわち、切除縁は縮小傾向にある。しかし、安易に切除縁を縮小することは、局所再発を増加させ生命予後を低下させる可能性がある。そのため、どの程度の切除縁を達成すれば再発を生じない安全な切除縁なのか、を知ることは骨軟部肉腫の手術計画を立てる上で、きわめて重要である。そこで我々は、日本整形外科学会の骨軟部肉腫切除縁評価法によって、摘出標本の切除縁評価を行い、局所再発との関係について調査した。今回の調査では、高悪性肉腫であってもほぼ「2cm 広範切除縁」以上が確保されていれば再発率は3.6%（55例中2例）と低かった。また、低悪性肉腫では「1cm 広範切除縁」以上が確保されていれば再発は、38例中1例もなかった。以上の結果から骨軟部肉腫手術に際しては、高悪性肉腫では少なくとも「2cm 広範切除縁」以上、低悪性肉腫では少なくとも「1cm 広範切除縁」以上が達成すべき切除縁であった。

今後の課題としては、症例数の集積とともに、最近報告されている浸潤性肉腫について検討する必要がある。浸潤性肉腫は、周囲脂肪組織や筋肉内に浸潤性の発育を示すもので、このような例では、上記の切除縁の設定では不十分であると考えられ、今後、詳細な画像の解析と、摘出標本の正確な切除縁評価を実施していく必要がある。

#### E. 結論

通常の骨軟部肉腫の手術に際しては、高悪性肉腫では「2cm 広範切除縁」以上、低悪性肉腫では「1cm 広範切除縁」以上が達成すべき切除縁であった。この切除縁を念頭において、術前の手術計画を立てる必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Niwa T., Kushida K. et al.

Pilomatrix carcinoma of the axilla, CT and MRI features.  
The British Journal of Radiology, 78, 257-260,2005

##### 2. 学会発表

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

特になし

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

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

分担研究者 吉田 行弘 日本大学整形外科講師

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

A. 研究目的

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法のプロトコルの確立。

B. 研究方法

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

C. 研究結果

現時点までに当施設においては1994年から2005年までの間に16例の悪性軟部腫瘍を経験した。内訳は平滑筋肉腫3例、脂肪肉腫2例、平滑筋肉腫3例、MFH2例、MPNST、横紋筋肉腫、血管上皮種、滑膜肉腫1例ずつであり、13例について上記の薬剤を使用したMAID療法を術前、術後に施行した。術前化学療法施行回数は1回から3回までであった。5例に術前放射線療法も追加した。術前化学療法施行の効果はそれぞれPR3例、PD1例、NC9例であった。切除標本は生存細胞が見られ、臨床的評価と同様であった。長期的予後調査はいまだ経過観察期間が短いため評価は不可能である。さらに、今回3例の悪性軟部腫瘍に対しては、JCOG0304のプロトコルを使用した。滑膜肉腫の1例のみプロトコルを完了したが、他の2例は術前化学療法の段階で、患者の希望により断念し手術療法を行ない終了した。術前化学療法効果は、NC、PR、PDがそれぞれ1例ずつであった。術後約6ヶ月であるが再発、転移はない。

（倫理的にはプロトコル要旨患者に配布し、承諾を得ている）

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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。

2. 学会発表

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)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし