

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

高悪性度軟部肉腫に対する癌ワクチン療法の開発に関する研究

分担研究者 和田卓郎 札幌医科大学整形外科助教授

研究要旨 我々は昨年度までに、滑膜肉腫に特異的な融合遺伝子蛋白 SYT-SSX 由来の腫瘍抗原ペプチド SYT-SSX B:GYDQIMPCK を単独皮下投与する癌ワクチン療法の第 1 相臨床試験を実施した。本年度は HLA-A24 分子への親和性を高めた改変ペプチド K9I:GYDQIMPKI を用い、癌ワクチン療法の第 1 相試験を実施した。多発性転移巣を有する進行期で、かつ HLA-A24 が陽性の滑膜肉腫患者 2 例を対象とした。ペプチドワクチンを 2 週ごとに計 6 回単独皮下投与した。1 例で 38℃ を越える発熱がみられた以外、有害事象は発生しなかった。腫瘍の縮小、末梢血中のペプチド特異的細胞傷害性 T リンパ球の誘導は認められなかった。1 例で腫瘍の骨浸潤に伴う血中アルカリフォスファターゼ高値が正常化した。今後対象患者を増やして試験を継続する予定である。

A. 研究目的

我々は進行期の高悪性度軟部腫瘍に対する新しい治療として、癌ワクチン療法の開発に取り組んできた。昨年度までの成果は次のとおりである。1) 新規滑膜肉腫抗原として、融合遺伝子産物 SYT-SSX に由来する HLA-A24 拘束性抗原ペプチドを同定。2) 前臨床試験により SYT-SSX ペプチドの臨床応用の可能性を検証。3) 臨床第 1 相試験により SYT-SSX ペプチドの安全性を証明。

本年度は、抗原性を変えずに HLA-A24 分子への親和性を高めた改変ペプチド K9I を用いた癌ワクチン療法の第 1 相試験を実施した。

B. 研究方法

切除不能な評価病変を有する進行期滑膜肉腫の 2 例を対象とした。本例は、1) 腫瘍が SYT-SSX 融合遺伝子を発現、2) 患者の HLA が A\*2402、などの適格条項を満たした症例である。9-mer のペプチド (K9I:GYDQIMPKI) を 2 週ごとに合計 6 回、単独皮下投与した。ペプチドワクチンの 1 回投与量は 1mg であった。

NIH 共通毒性基準に基づき有害事象、遅延型過敏症、ペプチド特異的 CTL (cytotoxic T lymphocyte) の存在頻度、腫瘍径を経時的に評価した。

倫理面に対する配慮：臨床試験の実施に関しては、当該施設の倫理委員会の承認を得た。患者に十分な説明を行い、書面でインフォームド・コンセントを得た。また、患者の個人情報を守られるよう最大限度配慮した。

C. 研究結果

1 例でワクチン投与後に 38℃ を越える発熱がみられた。他の有害事象はなかった。遅延型過敏反応は 2 例で陰性であった。2 例で病状が進行した。また、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アルカリフォスファターゼ (ALP) 高値が投与後に正常化した。

D. 考察

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る。

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ている。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、腫瘍あるいは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。そのメカニズムを明らかにしてゆく必要がある。本試験を継続することに加え、GM-CSF、IFN などのサイトカインをアジュバントとして投与するプロトコルの臨床試験を推進していく予定である。

E. 結論

SYT-SSX 改変ペプチドの単独皮下投与による、滑膜肉腫の癌ワクチン療法の安全性が確認された。腫瘍縮小、末梢血中のペプチド特異的 CTL 誘導はみられなかった。1 例で腫瘍の骨浸潤によると思われる ALP 高値が正常化した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

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 Reserch 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.

#### 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

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

分担研究者 井須 和男 北海道がんセンター整形外科医長

研究要旨 悪性軟部腫瘍切除後に切除縁が不十分と判定された 54 例に対して術後放射線療法をおこなった。Intralesional margin の例でも再発率は 36%であり、切除縁が不十分な例では術後放射線療法が必要であることが示唆された。

A. 研究目的

欧米においては、悪性軟部腫瘍の切除において放射線療法を併用するのが標準的治療と考えられている。本邦においては、適切な切除縁を確保した広汎切除術が主流となっており、放射線療法は不適切な切除縁であったときに施行されることが多い。この場合の放射線療法の効果については意見が分かっている。悪性軟部腫瘍に対する術後放射線療法後の再発例、合併症を検討して術後放射線療法の有用性を評価した。

B. 研究方法

北海道がんセンターで 1975 年 1 月から 2001 年 9 月までに手術をおこなった悪性軟部悪性腫瘍のうち、術後放射線療法をおこなった 54 例を対象とした。これらは腫瘍切除後の切除縁が不十分と判断された例で、原発腫瘍の初回手術 282 例中 33 例 (12%)、再発腫瘍切除 76 例中 21 例 (28%) と再発腫瘍切除で術後放射線を必要とする割合が高かった。男性 27 例、女性 27 例、平均年齢は 50 才であった。上肢 14 例、下肢 21 例、体幹 19 例で組織型は横紋筋肉腫 10 例、脂肪肉腫 10 例、神経肉腫 8 例、滑膜肉腫 7 例、その他 19 例であった。切除縁は intralesional 28 例、marginal 20 例、wide 6 例であった。16 例で補助化学療法が行われた。これらの例について再発の有無、合併症を調査した。

C. 研究結果

54 例中 14 例に腫瘍の局所再発がみられた。再発までの期間は 3~79 ヶ月（中央値 19 ヶ月）で 5 年局所制御率は 67.6%であった。発生部位、放射線療法の種類、組織型、化学療法の併用で再発に差がみられなかった。切除縁では、intralesional 10 例 (36%)、marginal 3 例 (15%)、wide 1 例 (17%) であり、intralesional の局所再発率が高かった。合併症としては、放射線皮膚炎が 27 例にみられ、うち 9 例で皮膚潰瘍が形成された。1 例は皮膚移植

を要した。リンパ浮腫が 3 例にみられ、これらは全例が鼠径部への照射例であった。肺炎、胸膜炎、膀胱炎、手指拘縮が各 1 例にみられた。

D. 考察

一般に、悪性軟部腫瘍に対する補助放射線療法は局所再発率を低下させることが知られている。放射線療法を併用した場合でも、組織学的に断端に腫瘍細胞が認められると局所再発は増加する。また、十分な wide margin が得られれば切除のみでも局所制御は可能である。十分な wide margin を確保するために神経、血管などの切除を必要とするときに放射線療法を併用してこれらを温存すべきかどうかは予想される術後機能によって決定されるべきである。意図せず切除縁が不十分に終わった場合には放射線療法は必要となるが、今回の例では intralesional margin では局所再発が増加しており、放射線療法を併用する場合でも最低 marginal margin の確保が望ましい。鼠径部、腋窩部、手部などは放射線療法により非可逆的な障害を残すことがあり照射範囲、照射量などに注意を要する。

E. 結論

広汎な切除により機能障害が大きいとき、術後に切除範囲が不適切と判断されたときには放射線療法が有効である。その場合も marginal margin 以上の切除縁が望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

## 2. 学会発表

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)

## 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

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

分担研究者 舘崎 慎一郎 千葉県がんセンター整形外科診療部長

研究要旨 難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)におけ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有用性と問題点について検討した。1995年4月より当科でPBSCTを行なったESFT 11例について、治療関連合併症や転帰などを検討した。治療関連合併症としては、白血球減少時の発熱、嘔吐や下痢などの消化器症状、慢性肝障害、粘膜障害、皮膚の剥離や色素沈着、帯状疱疹などを認めたが、対症療法にて対処可能であった。転帰は死亡7例(平均23.1ヶ月)、無病生存4例(平均77.2ヶ月)で、PBSCT後の5年累積生存率は40.4%であった。長期無病生存例が3例みられ、本法は難治性ESFTに対して有用な治療法と考えられた。

A. 研究目的

当科では、通常の化学療法では長期生存が期待できない難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)に対して、自家末梢血幹細胞移植(PBSCT)を併用した高用量化学療法を行なってきた。ESFTにおけるPBSCTの有用性と問題点について検討した。

B. 研究方法

1995年4月より当科でPBSCTを併用した高用量化学療法を行なったのは、Ewing肉腫8例、PNET(Primitive Neuroectodermal Tumor)3例の計11例である。内訳は男性7例、女性4例で、PBSCT施行時の年齢は平均18.1歳であった。初診時多発転移例、経過中に多発転移を生じた例、治療終了後に多発転移にて再燃した例、原発巣切除不能例など、いずれも通常の化学療法ではコントロールできない難治例であった。高用量化学療法として、busulfan 4mg/kg × 4, melphalan 140mg/m<sup>2</sup>, thio-TEPA 200mg/m<sup>2</sup> × 3を用いた。これらの症例について、末梢血幹細胞の採取(PBSCH)、PBSCT後の骨髄機能の回復、治療関連合併症、転帰などを検討した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

ほとんどの症例で、1-2回のPBSCHで移植に必要な末梢血幹細胞を採取することができた。CD34+細胞数で平均 $2.7 \times 10^6/\text{kg}$ の移植を行なっており、全例で骨髄の生着が得られ10日から2週間で骨髄機能の回復がみられた。治療関連合併症としては、白血球減少時の発熱、嘔吐や下痢などの消化器症状、慢性肝障害、粘膜障害、皮膚の剥離や色素沈着、帯状疱疹などを認めたが、対症療法にて対処可能であり、腎不全や肝内血管閉塞症や二次性白血病などの重篤な副作用はみられなかった。転帰は死亡7例(平均23.1ヶ月)、無病生存4例(平均77.2ヶ月)で、PBSCT後の5年累積生存率は40.4%であった。

D. 考察

難治症例を対象としているにもかかわらず、長期無病生存例が3例(115ヶ月, 112ヶ月, 79ヶ月)みられ、本法は難治性ESFTに対して有用な治療法と考えられた。また、PBSCT後早期に全身多発転移を生じて死亡した症例が3例あり、それらの症例では末梢血幹細胞中に腫瘍細胞が混入していた可能性も考えられる。理想的には、通常化学療法や手術で腫瘍がない状態にした後に、最後の切り札的治療としてPBSCTを行なうのが良いと思われる。腫瘍細胞の末梢血幹細胞中への混入をいかに防ぐかが今後の検討課題と思われる。

E. 結論

難治性ESFTに対して、PBSCTを併用した高用量化学療法は有用であると思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yonemoto T, Tatezaki S, et al:

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, 舘崎慎一郎, 他:

泌尿器癌骨転移.

整形・災害外科 48: 317-323, 2005.

米本司, 舘崎慎一郎, 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, 舘崎慎一郎, 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, 舘崎慎一郎, 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.

東日本整形学会誌 17: 605-608, 2005.

2. 学会発表

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)

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

高悪性度軟部腫瘍の再発例に対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 高橋 満 静岡県立静岡がんセンター 整形外科部長

研究要旨 本研究は、悪性骨軟部腫瘍の再発症例の再発後生存期間の現状を把握して、今後の新規治療法に対する historical control とすることを目的とした。high grade 腫瘍の再発後生存は、転移巣の切除により延長させることができているが、化学療法が寄与する度合いについては現時点では不明である。

A. 研究目的

骨軟部肉腫の治療成績について、無病生存に関しては多数の報告があるが、再発後の生存期間に関しては、脱落例も多いため報告が少ない。また、再発後の治療方針について明確にしたものもない。新規薬剤の開発に伴い、今後は再発腫瘍に対しても延命を目的とした化療法が試みられることが予想される。しかし、稀少癌においては、有効性に関する比較対照試験は困難である。本研究の目的は、再発後生存の現状を把握し、今後の新規治療に対する historical control に供することである。

B. 研究方法

骨軟部肉腫症例のうち、他院治療を含め初回治療後に再発した症例と初診時 M1 例の計 83 症例を対象とした。全例が 2002 年 9 月以降当院で治療し、経過を追跡できている。初回再発が他院ですでに明らかになっていた場合には、その時点から起算し、再発後生存率を Kaplan-Meier 法にて算定した。

（論理面への配慮）

本研究には、個人を特定可能な情報は含まれない。また、個々の治療経過を提示することはない。

C. 研究結果

組織学的に low grade に分類されたものが 22 例、high grade が 61 例であった。前者の 50% 生存は 67 ヶ月、5 年生存率は 70%、後者では 50% 生存が 20 ヶ月、5 年生存率 25% であった。組織型別では、骨肉腫の 17 例では 50% 生存と 5 年生存率が順に 22 ヶ月、22%、MPH の 12 例では 20 ヶ月、40% であった。また滑膜肉腫の 8 例では、初診時に多発肺転移を有した 2 例を除き、6 例において最低一回以上の再発巣切除を行うことができおり、これに伴い再発後 5 年生存が 80% と高率であった。一方、MPNST の再発後 50% 生存は 6 ヶ月、平滑筋肉腫の再発後 50% 生存は 10 ヶ月と、きわめて不良であった。

D. 考察

low grade 腫瘍では、再発後も長期の生存が見込まれることから、初回切除においても術後機能を考慮した切除縁縮小が選択肢となりうる。high grade 腫瘍の再発後生存は、再発・転移巣の切除の可否が規定因子であった。単発あるいは少数個の転移を生じることが多い骨肉腫や滑膜肉腫では、切除により生存期間を延長させることができているが、これらに化学療法が寄与する度合いについては現時点では不明である。一方、初診時 M1 症例と再発時に多発転移を生じるため手術対象となることの少ない MPNST と平滑筋肉腫については、生存期間が極めて短く現行の化学療法では無効であるため、新規薬剤の導入が特に望まれる。

E. 結論

low grade の腫瘍においては、有病であっても長期間の生存が見込まれた。一方、high grade の腫瘍においては、再発巣の切除が行われた症例で長期生存が得られた。これは特に骨肉腫と滑膜肉腫に強い傾向が見られた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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:

シンポジウム 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

## 2. 学会発表

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

## 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の確立に関する研究

分担研究者 川口 智義 癌研究会附属病院整形外科部長

研究要旨 悪性骨軟部腫瘍の患肢を安全かつ機能的に温存するため、2つのテーマの研究結果を報告した。Ⅰ. 浸潤性軟部悪性線維性組織球種の診断と治療については、術前の画像から浸潤性か否かのある程度の診断は可能であるが、浸潤範囲の決定は困難であり、拡大切除の必要性を示した。また、Ⅱ. 通常病理組織像では、診断が難しい場合が多い軟骨系腫瘍に対して分子生物学的悪性度分類が有用な検査法と成りうる可能性を示した。

【Ⅰ. 浸潤性軟部悪性線維性組織球種の安全な  
切除縁】

A. 研究目的

軟部悪性線維性組織球種は、浸潤性発育を示すために、その他に軟部肉腫に比較して局所再発率が高い。そこで、術前の画像、切除材料、予後を比較検討し、浸潤の有無の画像診断、至適切切除範囲について検討を加えた。

B. 症例と方法

1978年から1999年までに手術を行った147例中初回手術で針生検によって診断がついている47例を対象とし、術前の画像、切除材料の肉眼所見と病理組織学的所見、その後の再発の有無を検討した。はじめに、肉眼的な腫瘍境界と組織での腫瘍境界との差を浸潤距離と定義した。そして、浸潤陽性とは、1) 浸潤距離が1.5cm以上あるは2) 画像あるいは肉眼的に保たれていると思われる筋膜が組織学的には腫瘍が貫通している場合とした。

C. D. 結果及び考察

浸潤陽性であったのは、16例であり、その中で6例に術後再発が見られた。一方、浸潤陰性であった31例では局所再発は見られなかった。これより、浸潤陽性の定義が妥当なものであることが分かった。

術前の画像についてみると、MRIのT1強調Gd造影で描出される腫瘍の辺縁が不規則で周囲に延びていくような症例の中に浸潤陽性の腫瘍があり、MRIは浸潤の有無をするのに有効な検査であることが分かった。

組織学的な浸潤の範囲についてみると、浸潤距離が4cm以上が5例、また筋膜を貫通している例が5例あり、浸潤の範囲を正確に予想することは困難であることが分かった。従って、現在術前の画像より

浸潤が疑われる症例においては、広く切除すればそれだけ再発が防げることが分かった。

【Ⅱ. 人工関節置換術における膝伸展機構  
(Kawaguchi Methodの) 再建法の研究】

A. 研究目的

軟骨系腫瘍は病理組織像にて良性悪性の判定が困難な場合が多く、早急に正確な診断法の確立が望まれている病変の一つである。そこで、軟骨系腫瘍の境界病変の鑑別診断をより正確に行うために、

- 1) ボーダーライン病変の真の悪性度鑑別に有用な遺伝子の同定
  - 2) 同定された遺伝子を用いての悪性度診断システムの構築
- を研究の目的とした。

B. 研究方法

癌研病院で治療が行われた軟骨系腫瘍26例を対象とした。内訳は、軟骨肉腫14例と内軟骨腫12例である。

軟骨肉腫14例のGrade別の内訳は、Grade1が5例、Grade1～2が1例、Grade2以上が8例であった。内軟骨腫は、細胞密度が低くかつ核の異型度もない症例をtypical type、細胞密度が高い症例や核の異型度がある症例をatypical typeとして大別し分類した所、typical type7例、atypical type5例であった。

実験方法は、凍結材料からRNAを抽出し、T7プライマーを用いたりニア増幅法でRNAを一回増幅した後、Cy3、Cy5の蛍光色素を用いてラベルした。ラベルしたRNAを22,000個の遺伝子がのっているオリゴ型マイクロアレイを用いてハイブリダイズさせ専用のスキャナーで蛍光強度を測定し数値化

した。マイクロアレイ実験はいわゆる dye swap し再現性を確認した。

#### 統計学的解析

##### 1) 軟骨系腫瘍の良悪性度診断に有用な遺伝子群の選定

良性病変と悪性病変との間で発現に差がある遺伝子が、良悪性の鑑別に有用ではないかと考え以下の如く解析を進めた。良性病変の代表として typical type の軟骨腫 5 例と悪性病変の代表として Grade 2 以上の軟骨肉腫 7 例との間で発現に差がある遺伝子を Mann-Whitney 検定 (以下 MW 検定) を用いて選定した。

##### 2) クラスタ解析による選定された遺伝子群の検証解析

MW 検定から選定された遺伝子群が悪性度診断に真に有用か否かをクラスタ解析を用いて行った。検証に用いた症例は、Grade1 の軟骨肉腫 6 例、Grade1~2 の軟骨肉腫 1 例 (軟骨肉腫 7 例中 6 例は著明な骨破壊あり、骨破壊が微小な症例は 1 例)、atypical type の軟骨腫 3 例 (3 例全例搔爬術後 5 年以上無再発例) 以上 10 例を用いた。選定された遺伝子群のマイクロアレイから得られた発現情報をもとに、クラスタ解析を行った。

##### 3) 定量的 RT-PCR データを用いた悪性度診断システムの構築

MW 検定から良悪性診断に有用として選定された遺伝子群に対して定量的 RT-PCR データを測定し、得られた発現データをもとに、AdaBoost 解析を用いて悪性度の診断に有用な遺伝子の絞り込み及び診断システムの構築を行った。悪性度診断のシステムの構築のために用いた症例は、MW 検定に用いた症例 12 例に加え、クラスタ解析で検証に用いた症例のうち、臨床病理学的因子がクラスタ解析結果と一致した 6 症例を用いた。

##### 4) 定量的 RT-PCR を用いた悪性度診断システムの検証解析

AdaBoost 解析により構築された定量的 RT-PCR を用いた悪性度診断システムを用いて、システム構築に関与していない軟骨肉腫 4 症例 (Grade1 が 3 例、Grade1~2 が 1 例) と軟骨腫 4 例 (typical type が 2 例、atypical type が 2 例) 合計 8 例の悪性度診断の検証解析を行った。

#### C. 結果

##### 1) 軟骨系腫瘍の良悪性度診断に有用な遺伝子群の選定

MW 検定を用いて typical type の軟骨腫 5 例と Grade 2 以上の軟骨肉腫 7 例との間で発現に差があ

る遺伝子として 23 遺伝子が選定された ( $p$ -value < 0.05)。

23 遺伝子の機能的な内訳は、cell proliferation&growth に関与する遺伝子が 8 遺伝子、cell communication に関与する遺伝子が 6 遺伝子、protein metabolism に関与する遺伝子が 5 遺伝子、immune response に関与する遺伝子が 4 遺伝子であった。

##### 2) クラスタ解析による選定された候補遺伝子の検証解析

23 遺伝子の発現情報に基づいたクラスタ解析において、検証症例の atypical type 軟骨腫 3 例は良性クラスタに属していた。これら 3 例は全例搔爬術後 5 年以上経過しているが再発がない症例で、その臨床的背景とクラスタ解析の結果が合致していた。一方で軟骨肉腫の検証症例は、Grade1 の 2 例、Grade1~2 の 1 例、計 3 例が悪性クラスタに属していた。他の 3 例の Grade1 症例は良悪性の中間的なクラスタを形成していた。以上の 6 例は骨破壊が著明な症例であり、その臨床的背景とクラスタ解析の結果が合致しているのは中間クラスタに属していた症例を除く 3 例であった。良性クラスタに 1 例の軟骨肉腫の症例が属した。この症例は病理診断に難渋した症例で、治療は良性腫瘍に対して行われる搔爬術が行われ 3 年 5 ヶ月経過して再発がない Grade1 の症例である。23 遺伝子の発現情報を基にした悪性度診断では良性クラスタに属しており、その臨床経過と非常に合う結果であった。

##### 3) 定量的 RT-PCR データを用いた悪性度診断システムの構築

MW 検定に用いた 12 症例に加え、悪性クラスタに属している軟骨肉腫 grade1 の 3 例と良性クラスタに属していた atypical type 軟骨腫 3 例の合計 18 例を用いて、23 遺伝子の定量的 RT-PCR を行い、得られたデータを用いての AdaBoost 解析を行ったところ、5 遺伝子による診断システムが構築された。

##### 4) 定量的 RT-PCR を用いた悪性度診断システムの検証解析

5) 遺伝子の定量的 RT-PCR データを用いた悪性度診断システムを用いた検証解析の結果、軟骨腫 4 例 (typical type が 2 例、atypical type が 2 例) は全例良性と判定された。一方軟骨肉腫 4 症例 (Grade1 が 3 例、Grade1~2 が 1 例) は、2 例が悪性と判定され、2 例が良性と判定された。これら 4 例はクラスタ解析では中間クラスタを形成していた 3 例と良性クラスタに属していた症例であり、マイクロアレイデータを用いた診断では中間

クラスターを形成していた3例のうち2例を悪性と判定できた。

以上まとめると、

・26例の軟骨系腫瘍を用いて、良悪性診断に有用な遺伝子群の同定及び

同定された遺伝子を用いての正確な悪性度診断システムの構築を行った。

・軟骨系腫瘍の良悪性度診断に有用な遺伝子として Mann-Whitney 検定から

23 遺伝子が選定された。

・23 遺伝子の定量的 RT-PCR データを用いて AdaBoost 解析を行ったところ、

5 遺伝子による悪性度診断システムを構築できた。

・5 遺伝子による定量的 RT-PCR を用いた悪性度診断システムの検証解析の

結果、8 例中 7 例の悪性度を診断できた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

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、79:5713, 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 —脂肪腫との鑑別—、  
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

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	西條長宏、鶴尾隆編著	癌化学療法 update	中外医学社	東京	2005	510-516
吉田行弘	股関節周囲の悪性骨腫瘍の切除と再建	岩本幸英編	骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点	文光堂	東京	2005	168-175
中馬広一	悪性軟部腫瘍に対する化学療法	越智隆弘、菊地臣一編	NEW MOOK 整形外科 18 巻	金原出版	東京	2005	183-190
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 20（1）	中山書店	東京	in press	4-19
中馬広一	軟部腫瘍の診察の基本	岩本幸英編	骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点	文光堂	東京	2005	41-43
中馬広一	広範切除における基本的な術中テクニック	岩本幸英編	骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点	文光堂	東京	2005	140-147
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。	越智隆弘、菊地臣一編	NEW MOOK 整形外科 17 巻	金原出版	東京	2005	7-15
松峯昭彦 他	インフォームドコンセントのポイント	岩本幸英編	骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点	文光堂	東京	2005	116
吉川秀樹	原発性良性骨腫瘍	岩本幸英 他編	整形外科学・外傷学	文光堂	東京	2005	451-460
吉川秀樹	骨腫瘍と鑑別を要する疾患	岩本幸英編	骨軟部腫瘍外科の要点と盲点	文光堂	東京	2005	30-35
吉川秀樹	骨・軟部腫瘍外科の変遷	越智隆弘、菊地臣一編	NEW MOOK 整形外科 18 巻	金原出版	東京	2005	1-7
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	越智隆弘、菊地臣一編	NEW MOOK 整形外科 18 巻	金原出版	東京	2005	81-90

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
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	越智隆弘、菊地臣一編	NEW MOOK 整形外科 18巻	金原出版	東京	2005	108-117
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	越智隆弘、菊地臣一編	NEW MOOK 整形外科 18巻	金原出版	東京	2005	97-107
川口 哲、和田卓郎.	骨・軟部肉腫の免疫療法	越智隆弘、菊地臣一編	New MOOK 整形外科 18巻	金原出版	東京	2005	229-234
井須和男	骨肉腫の化学療法のエビデンスとコツ	岩本幸英編	骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点	文光堂	東京	2005	80-84
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	越智隆弘、菊地臣一編	NEW MOOK 整形外科 18巻	金原出版	東京	2005	91-96
川口智義	膝伸展機構の再建のコツ	岩本幸英編	骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点	文光堂	東京	2005	258-267
松本誠一、川口智義	in situ preparation	岩本幸英編	骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点	文光堂	東京	2005	290-293
眞鍋 淳	スキップ転移の診断	岩本幸英編	骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点	文光堂	東京	2005	53-55
眞鍋 淳	パステール処理骨移植による再建のコツ	岩本幸英編	骨・軟部腫瘍外科の要点と盲点	文光堂	東京	2005	240-243
松本誠一	末期癌患者の治療	岩本幸英他編	整形外科学・外傷学	文光堂	東京	2005	198-199

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.	Microsatellite instability and hMLH1 and hMSH2 expression analysis in soft tissue sarcomas	Oncol. Rep.,	13(2)	241-246	2005
Li X, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.	Transactivation of cyclin E gene by EWS-Flil and antitumor effects of cyclin dependent kinase inhibitor on EWING's family tumor cells	Int. J.Cancer	116(3)	385-394	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakimura R, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.	Antitumor effects of histone deacetylase inhibitor on Ewing's family tumors.	Int. J. Cancer	116(5)	784-792	2005
Kawaguchi K, Iwamoto Y, et al.	Genetic and epigenetic alterations of the PTEN gene in soft tissue sarcomas	Hum. Pathol.,	36(4)	357-363	2005
Oda Y, Iwamoto Y, et al.	ATP-binding cassette superfamily transporter gene expression in human soft tissue sarcomas	Int. J. Cancer,	11(6)	854-862	2005
Takahira T, Iwamoto Y, et al.	Alterations of the RB1 gene in dedifferentiated liposarcoma.	Mod. Pathol.,	18	1461-1470	2005
Oda Y, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.	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、岩本幸英 他	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
Okada T, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.	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, Iwamoto Y, et al.	The possible role of EWS-Flil1 in evasion of senescence in Ewing's family tumors	Cancer Res.,	66(2)	803-811	2006
Kobayashi C, Iwamoto Y, et al.	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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato O, Chuman H, et al.	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	31(9)	1331-1339	2004
川井章、中馬広一他	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、中馬広一他	悪性軟部腫瘍の化学療法	骨、関節、靭帯	15: (6)	617-624	2004
川井章、中馬広一他	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, Chuman H, et al.	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)	1051-1056	2005
Sakuraba M, Chuman H, et al.	Pelvic ring reconstruction with the double-barreled vascularized fibular free flap.	Plast Reconstr Surg	116(5)	1340-1345	2005
Endo M, Hasegawa T, et al.	Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation with a t(1;17) translocation.	Virchows Arch.	447(1)	99-102	2005
Kondo S, Chuman H, et al.	Cytogenetic confirmation of a gastrointestinal stromal tumor and ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor in a single patient.	Jpn J Clin Oncol	35(12)	753-756	2005
Aoyama, T., Toguchida, J, et al.	PGE2 signal through EP2 promotes the growth of articular chondrocytes.	J. Bone Miner. Res.,	20	377-389	2005
Ishibe, T., Toguchida, J, et al.	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	2702-2712	2005
Handa, T., Toguchida, J, et al.	Polymorphisms of B7 (CD80 and CD86) genes do not affect disease susceptibility to sarcoidosis.	Respiration,	72	243-248	2005
Nagayama, S., Toguchida, J, et al.	Therapeutic potential of antibodies against FZD10, a cell-surface protein, for synovial sarcomas.	Oncogene,	24	3201-3212	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakayama, T., Toguchida, J, et al.	Recurrence of osteosarcoma after intraoperative radiation therapy.	Orthopedics,	28	1195-1197	2005
Ren, X., Toguchida J, et al.	A Novel Human Artificial Chromosome Vector Provides Effective Cell Lineage-Specific Transgene Expression in Human Mesenchymal Stem Cells.	Stem Cells,	23	1608-1616	2005
Matsusaki, T., Toguchida J, et al.	Expression of the cadherin-11 gene is a discriminative factor between articular and growth plate chondrocytes.	Osteoarthritis Cartilage,		in press	
Otsuka, S., Toguchida, J, et al.	A variant of the SYT-SSX2 fusion gene in a case of synovial sarcoma.	Cancer Genet Cytogenet,		in press	
Ikeguchi, R., Toguchida, J, et al.	Regeneration of osteonecrosis of canine scapho-lunate using bone marrow stromal cells: possible therapeutic approach for Kienböck disease.	Cell Transplantat ion		in press	
Matsumine A, Uchida A., et al.	Intra-neural metastasis of a synovial sarcoma to a peripheral nerve.	J Bone Joint Surg (Br)	87	1553-1555	2005
Kosaka N, Matsumine A, et al.	Solitary plasmacytoma of the sacrum Radiologic findings of three cases.	Clin Imaging	29	426-429	2005
Kusuzaki K, Uchida A, et al.	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 Uchida A, et al.	Metastasis of malignant peripheral nerve sheath tumor to free vascularized myocutaneous flap.	Oncol Rep.	13	295-297	2005
Niimi R Uchida A, et al.	Soft tissue sarcoma mimicking large hematoma: Report of two cases and review of the literature.,	J Orthop Surg.	14	211-216	2006
Matsumine A Uchida A, et al.	Calcium Phosphate Cement In Musculoskeletal Tumor Surgery.	J Surg Oncol.		in press	
Yoshida K, Uchida A, et al.	Periosteal Ewing's sarcoma treated by photodynamic therapy with acridine orange.	Oncol Rep	13	279-282	2005
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	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	形状記憶合金髓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
Hamada, K., Yoshikawa, H, et al.	Peripheral nerve schwannoma: two cases exhibiting increased FDG uptake in early and delayed PET imaging.	Skeletal Radiology,	34	52-57	2005
Hamada, K., Yoshikawa, H, et al.	FDG-PET imaging for chronic expanding hematoma in pelvis with massive bone destruction.	Skeletal Radiology,	34	807-811	2005
Hashimoto, N., Yoshikawa, H, et al.	Extraskeletal mesenchymal chondrosarcoma: an imaging review of ten new patients.	Skeletal Radiology,	34	785-792	2005
Hoshi, M., Yoshikawa, H, et al.	Bone metastasis of intracranial meningeal hemangiopericytoma.	Int J Clin Oncol	10	208-213	2005
Hosono, N., Yoshikawa, H, et al.	Prognostic relevance of clinical symptoms in patients with spinal metastases.	Clin Orthop Relat Res	436	196-201	2005
Naka, N., Yoshikawa, H, et al.	Quantification of SSX mRNA expression in human bone and soft tissue tumors using nucleic acid sequence-based amplification (NASBA).	J Mol Diagn	7	187-197	2005
上田孝文、吉川秀樹、 他	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, Ozaki T, et al.	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, et al.	Posterior tibial adiposal flap for repair of wide, full-thickness defect of the Achilles tendon.	J Reconstr Microsurg.	21	551-554	2005