

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 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岩本 幸英

平成 19 (2007) 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	岩本 幸英	1
-----------------------------	-------	---

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	岩本 幸英 田仲 和宏	27
2. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する画像診断法の確立に関する研究	荒木 信人	33
3. 抗癌剤化学療法を施行した高齢骨軟部肉腫症例(60歳以上)の検討	比留間 徹	35
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	尾崎 敏文	38
5. 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	吉田 行弘	42
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	守田 哲郎	43
7. 悪性軟部腫瘍に対する化学療法に関する研究	中馬 広一	46
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	内田 淳正	52
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	戸口田 淳也	58
10. 悪性骨・軟部腫瘍に対する分子標的治療としての抗血管新生療法に関する研究	矢部 啓夫	61
11. 骨・軟部肉腫に対するアドリアマイシンとイフォマイド化学療法における白血球減少症と日和見感染症の検討	阿部 哲士	65
12. マウス生体内におけるがん血行性転移のリアルタイム画像解析に関する研究	土屋 弘行	67
13. 進行期骨・軟部肉腫に対する治療	横山 良平	70
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	吉川 秀樹	72
15. 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	和田 卓郎	75
16. 悪性軟部腫瘍の組織学的悪性度と手術療法	井須 和男	77
17. 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	舘崎 慎一郎	79
18. 高悪性度骨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	高橋 満	81
19. 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	川口 智義	83

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。非円形細胞軟部肉腫に対する現在の標準治療は手術であるが、手術単独での長期生存率は約35%に過ぎない。全身的治療としての化学療法が試みられているが、その有用性は世界的にも未だ確立していない。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II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II相試験により評価する。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、世界的にみても極めて意義深いものである。また、軟部肉腫の進行再発例や高齢者に対する治療成績、組織学的悪性度と至適切除縁の関連についても検討を加えた。一方、化学療法が無効の難治例に対する治療戦略の構築のため、悪性骨軟部腫瘍に有効な新しい分子標的治療の可能性についても検討した。悪性骨軟部腫瘍における遺伝子発現の網羅的解析から、予後や腫瘍浸潤に関連する因子の同定を行った。さらに、WT1遺伝子産物などを標的とした、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

比留間 徹

神奈川県立がんセンター骨軟部腫瘍外科 部長

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

吉田 行弘

日本大学医学部整形外科 専任講師

守田哲郎

新潟県立がんセンター新潟病院整形外科 部長

中馬 広一

国立がんセンター中央病院骨・軟部組織科 医長

内田 淳正

三重大学医学部整形外科 教授

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

矢部啓夫

慶応義塾大学医学部整形外科 講師

阿部哲士

帝京大学医学部整形外科 講師

土屋弘行

金沢大学大学院医学系研究科機能再建学 助教授

横山良平

九州がんセンター整形外科 医長

田仲和宏

九州大学病院整形外科 助手

吉川 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科整形外科 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

館崎慎一郎

千葉県がんセンター整形外科 診療部長

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 顧問

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、ADM と IFO の単剤での優れた有効性が示された。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るものの、予後を改善する可能性が示された。また、最近、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の進行例に対する ADM+CPM+IFO の第 II 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 II 相試験として評価することにある。本研究によって ADM+IFO の有効性が認められれば、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、予後不良の軟部肉腫進行再発例や高齢者に対する治療成績についても検討し、組織学的悪性度と至適切除縁の関連についても検討を加えた。

一方、非円形細胞肉腫は既存の化学療法に対する感受性がさほど高くないという根本的問題もあり、近い将来での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、肉腫の抗癌剤耐性のメカニズムや新しい分子標的治療に関する研究を行わなければ、劇的な生命予後改善効果は得られないと考えられる。そこで、将来のさらなる高悪性度骨軟部腫瘍

の治療成績向上に向けて、この観点からの基礎的研究も実施した。

また、肉腫における遺伝子発現の網羅的解析から、予後や転移能に関連する因子の同定を行い、さらに、WT1 遺伝子産物などを標的とした、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。

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 II 相臨床試験

研究形式：多施設共同第 II 相臨床試験であり、プライマリエンドポイントは奏効割合、セカンダリエンドポイントは2年無増悪生存割合、無増悪生存期間、全生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、心毒性発生割合、脳症発生割合および手術合併症発生割合とする。

対象：1) 年齢 20～70 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/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2stage 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

軟部肉腫の新しい治療法の開発を念頭に、再発・進行例および高齢者に対する有効な治療レジメンについて検討し、ADMとIFOを含む化学療法の安全性に関する解析を行った。また、軟部肉腫の組織学的悪性度と切除縁に関しての検討を行った。極めてまれな高悪性度軟部肉腫である骨外性間葉性軟骨肉腫の臨床像について解析を行った。

高悪性度骨軟部腫瘍の薬剤耐性機構の解明とその克服に関する研究

既存の抗癌剤に多剤耐性を示す肉腫細胞株を樹立し、その薬剤耐性の機序について解析した。また、近年他の癌種における有効性が報告されている分子標的治療薬の、多剤耐性肉腫細胞株に対する抗腫

瘍効果について検討した。

軟部肉腫の診断・予後予測に有用なマーカー遺伝子の解析

高悪性度軟部肉腫における遺伝子発現の網羅的解析から、予後や腫瘍浸潤に関連する遺伝子の同定を行った。また、肉腫におけるクロマチン構造変化を網羅的に解析するために、クロマチン免疫沈降(ChIP)-比較ゲノムハイブリダイゼーション(CGH)法の開発を行った。高悪性度軟部肉腫におけるHypoxia-inducible factor (HIF)1 α の予後との関連性および脂肪原性腫瘍の診断に有用な融合遺伝子の検討も行った。

軟部肉腫に対する新しい治療法の開発

滑膜肉腫に対する、新しい光感受性物質 ATX-S10-Na(II)を用いた光線力学的療法の有用性を検討した。また、新規血管新生関連遺伝子 plasminogen related gene-B(PRG-B)が肉腫に対する分子標的治療の標的となりうるか検討した。肉腫の転移メカニズムの詳細な解析と新規抗癌剤開発に有用な、マウス生体内における血行性転移をリアルタイムに観察できる手法の開発を行った。さらに、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例の軟部肉腫患者に対し第I/II相臨床試験を実施した。また、悪性骨軟部腫瘍における主要組織適合抗原HLA-Class I分子の発現を解析し、免疫療法に対する影響について検討した。

(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 II 相臨床試験

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ールを作成した。各施設での IRB 審査を経て平成 16 年 3 月から症例登録を開始した。昨年度までの登録症例数は 24 例と予定より少なかったため、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、年齢上限を 65 歳から 70 歳に引き上げることでかなりの症例が登録可能とな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、適格年齢上限を 70 歳までに引き上げ、組織型として分類不能肉腫を追加するプロトコール改訂を実施し症例集積の促進を図った結果、登録症例数は平成 19 年 2 月現在で 44 例となり、今後も症例の蓄積が期待できるようになった。また、本年度においては 2 回の班会議を開催し、術前化学療法の効果中央判定を行うと共に、プロトコール遵守状況の検討および安全性の評価を行った。また、

定期モニタリングにより、登録症例の追跡調査、CRF 回収状況のチェック、CRF レビューを実施した。登録症例の病理中央診断委員会の検討では、これまでに病理組織診断で不適合とされた症例は 1 例のみである。また、定期モニタリングの結果では、予期せぬ重篤な有害事象の発生や死亡例は報告されておらず、有害事象による化学療法の中止も 1 例のみであり、安全性に特に問題は生じていない。さらに、これまでに局所再発例は無く、転移出現例も 1 例のみと、良好な生命予後が得られる可能性が高いと予測され、今後も症例集積の促進に努め是が非でも本研究を完遂する必要があると考えられた。今後の年次計画としては、平成 19 年度は症例集積、モニタリング、中間解析、平成 20 年度は登録完遂、結果解析を予定している。

軟部肉腫の集学的治療戦略の開発に関する研究
軟部肉腫初回再発・転移例 60 症例について検討した結果、低悪性度肉腫では完全切除が可能であった症例の再発後 5 年生存率は 90%と予後は良好であった。高悪性度肉腫では、再発・転移巣の切除が可能となった症例の 5 年生存率は 40%であった。切除に至らなかった症例では 50%生存期間が 9.2 ヶ月と予後不良であった。組織別の検討では、骨肉腫再発の 15 例のうち、再切除可能であった 10 例の 3 年生存率は 55%であったが、切除不能例 5 例では最長生存は 20 ヶ月に過ぎなかった。また、滑膜肉腫再発の 10 例では、8 例で再度 CR が得られ、再発後 5 年生存率が 65%であった。高悪性度の悪性線維性組織球腫、MPNST、平滑筋肉腫では、50%生存期間が再発後 10 ヶ月未満で、予後はきわめて不良であった。化学療法は、主として IFO+ADM、IFO+VP16 または ICE 療法が行われたが、生存への寄与は不明であった。また、悪性骨軟部腫瘍進行例 27 症例の検討でも、IFO+ADM を中心とした化学療法が全例に行われたが、2 年生存率は 46%であり、化学療法の奏効と予後との相関は見られなかった。一方、粘液型脂肪肉腫再発・進行例に対する IFO+VP16 と CDDP+ADM の交代療法の検討では、50%の奏効率が得られ、IFO+ADM を中心と

した化学療法での奏効率 25%より良好な成績であった。他の組織型についても CDDP を含むレジメンの有効性が示唆される結果であった。

60 歳以上の高齢者に対する化学療法の検討では、IFO, ADM, VP16 が主に用いられており、標準投与量に対する投与量%の中央値は 88%であり、奏効率 44.4%が得られていた。非進行例で化学療法が有効であった症例は予後良好であり、高齢者でも化学療法を行う意義はあると考えられたが、重篤な有害事象として ADM による心毒性、VP16 が原因とみられる骨髄異形成症候群による死亡をそれぞれ 1 例ずつ認めた。

IFO および ADM を含む化学療法計 788 コースにおける有害事象の解析では、Grade 3 以上の白血球減少が 70%以上でみられた。特に IFO+ADM 併用時には、発熱性好中球減少が 22.5%で発生し、このためのプロトコールの遅延、薬剤変更、化学療法の中止を 15.5%で認めた。発熱性好中球減少時に起炎菌が同定できたのは 18.2%に過ぎなかった。

軟部肉腫 178 例における、MIB-1 score による組織学的悪性度と切除縁に関する検討では、低悪性度軟部肉腫 42 例中 3 例に再発を認めた。術前に悪性度を判定することが困難な場合があり、低悪性度であっても広範切除が必要と考えられた。

極めてまれな骨外性間葉性軟骨肉腫 10 例の臨床像に関する検討では、10 年生存率 42.8%と予後不良であった。化学療法も 9 例で施行されていたが、有効性は認められなかった。MRI の T2 強調像において最も明瞭に石灰化と非石灰化領域が認められ、特徴的な画像所見を呈することが明らかとなった。

高悪性度骨軟部腫瘍の薬剤耐性機構の解明とその克服に関する研究

代表的な悪性骨軟部腫瘍である骨肉腫や Ewing 肉腫の多剤耐性細胞株を樹立し、その耐性機構についても解析を行ったところ、薬剤排泄ポンプの発現が亢進していることが判明した。新しい分子標的治療薬として、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤やプロテアソーム阻害剤が近年注目されているが、これらの

新規薬剤の中にも、親株には非常に有効であるにもかかわらず、多剤耐性株には交差耐性を示すものがあり、やはり薬剤排泄ポンプの基質となっていることが明らかとなった。また、薬剤排泄ポンプ阻害剤の併用により、薬剤感受性を高めることが可能であった。

軟部肉腫の診断・予後予測に有用なマーカー遺伝子の解析

65 例の成人非円形細胞肉腫より抽出した RNA を用いて、約 23,000 遺伝子の網羅的発現解析を行い、生命予後及び遠隔転移発生を指標として、相関性をもつ遺伝子を検索した。その結果、病理診断分類と独立して生命予後と関連する遺伝子として、機能未知の遺伝子 C7059 が同定された。C7059 高発現症例は生命予後不良であり、多変量解析において有意な相関を示す唯一の因子であった。C7059 蛋白は約 110kD の Src 結合蛋白であり、再発・転移が発生した症例において強く発現していることが明らかとなった。さらに、C7059 は浸潤能及び足場非依存性増殖能に関連することも判明した。C7059 は非円形細胞肉腫の生物学的悪性度と関連する蛋白であり、新たな分子標的治療の候補となるものと考えられた。

また、悪性線維性組織球腫 36 症例から RNA を抽出し網羅的遺伝子発現解析を行い、発現プロファイルと臨床および病理データと照らし合わせ、腫瘍浸潤に関与する遺伝子群を同定した。その結果 25 遺伝子が浸潤症例と非浸潤症例との間で発現が異なる遺伝子として選定された。この 25 遺伝子の発現量に基づいて、検証症例を用いたクラスター解析を行ったところ、検証症例 23 例中 16 例の浸潤状態を診断でき、7 例の浸潤状態を誤判定したという結果であった。

ChIP-CGH 法による染色体変異領域の検出の基礎的検討では、滑膜肉腫細胞を用いて、HDAC 阻害剤 FK228 によりヒストンのアセチル化を誘導した後に ChIP を行い、CGH 法で染色体変異の検出を行った。その結果、FK228 投与前は 8 カ所の高アセチル化領域が

認められたが、投与後ではほとんどの染色体領域で高アセチル化が認められた。FK228 によってアセチル化が誘導されたと考えられ、ChIP-CGH 法による染色体変異領域の検出が可能であることが判明した。また、軟部肉腫における HIF1 α 発現と予後との相関について、49 例の切除標本を用いて検討した。組織型における HIF1 α 発現の一定の傾向は認められなかった。HIF1 α 低発現群では 5 年生存率 75.4%であったが、高発現群では 52.9%であり、HIF1 α 高発現群において有意に予後不良であった。

高分化型脂肪肉腫と脂肪腫の鑑別診断に有用なマーカーを検索するため、脂肪腫 30 例について HMGIC/LPP, HMGIC/RDC, HMGIC/LHFP 融合遺伝子の有無を調査し、臨床像との比較を行った。その結果、LPP は 4 例 (13.3%)、RDC は 2 例 (6.7%) で陽性であることが明らかとなった。

軟部肉腫に対する新しい治療法の開発

新しい光感受性物質 ATX-S10 \cdot Na(II)を用いた光線力学的療法の滑膜肉腫に対する有用性について検討した結果、*in vitro* および *in vivo* で滑膜肉腫細胞に対する抗腫瘍効果が認められた。ヌードマウスを用いた治療実験で、辺縁切除術後に補助的に光線力学的療法を用いることにより、局所再発を優意に抑制することが確認された。

新規血管新生関連遺伝子 PRG-B を標的とした分子標的治療の検討において、まず PRG-B 由来リコンビナント蛋白 plasminogen related protein-B (PRP-B) を作成した。PRP-B は高悪性度軟骨肉腫細胞株 CS-1 と有意に高い接着性を示した。また、PRP-B 添加により、CS-1 における VEGF の発現抑制が有意に見られた。CS-1 と PRP-B の接着性は RGD peptide で抑制され、内皮細胞と同様の接着機構があることが推測された。

体内における血行性転移をリアルタイムにモニターできるシステムの開発も行い、ラット骨肉腫、マウス肺癌および乳癌、ヒト線維肉腫細胞の核を緑色蛍光蛋白 (GFP) で、細胞質を赤色蛍光蛋白 (RFP) で標識した dual-color 細胞を樹立した。ヌードマウス

腹部皮膚をフラップ状に開き、dual-color 細胞を皮静脈に注入すると、血管内を流れるがん細胞が生体内でリアルタイムに観察できた。捕捉されたマウスとラットのがん細胞は血管外脱出し微小転移巣を形成したが、ヒト線維肉腫細胞は血管外に脱出しなかった。心腔内注射後には毛細血管腔に合わせて細長く変形したがん細胞が観察され、非常に有用なシステムと考えられた。

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 例の軟部肉腫患者に対し第 I/II 相臨床試験を実施した。これまでの症例登録は合計 14 例であり、軟部肉腫が 12 例 (PNET2 例、MFH2 例、DSRCT2 例、MPNST2 例、線維肉腫 1 例、横紋筋肉腫 1 例、明細胞肉腫 1 例、骨外性軟骨肉腫 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) であった。軟部肉腫に対する効果判定の結果は SD2 例、PD8 例、中止 2 例であった。進行例が多く、臨床的に WT1 ペプチド療法の有効性を明らかに示した症例は未だ認めていないが、治療開始後 24 ヶ月にわたって無増悪を維持している症例があり、本ワクチン療法の有効性が示唆された。また本療法に伴う重篤な有害事象はこれまでのところ認めていない。

また、骨軟部腫瘍における主要組織適合抗原 HLA-Class I 分子の発現を検索し、予後との関連性を検討した。検索した骨軟部腫瘍 74 例中 46 例 (62%) で HLA class I の発現が低下していた。骨肉腫の原発巣では 52% の例で、転移巣では 88% の例で HLA class I の発現が低下しており、HLA class I 低発現例の予後は不良であった。

D. 考察

高悪性度軟部肉腫の大多数を占める非円形細胞肉腫の長期生存率は、現在の標準治療である手術単独では約 35% と不良であり、治療成績の改善が強く求められている。死因の殆どは肺転移であることから、全身的治療としての有効な化学療法の確立が必

要である。しかし、世界的にみても、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法の有効性は未確定である。進行例を対象とする臨床試験の結果から、現時点で軟部肉腫に対する奏効性が最も高い薬剤は ADM と IFO と考えられるが、化学療法による進行例の生存率の有意な改善は得られなかった。そこで、手術と併用した補助化学療法によって、非進行例の生命予後の改善を得ようとする臨床研究が立案され実施されているが、その有効性はいまだ確立されていない。我が国では高悪性度非円形細胞軟部肉腫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 II 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臨床試験は皆無である。本研究によって、手術可能な四肢発症例に対する ADM+IFO 療法の有効性が認められれば、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た極めて意義深いものである。今後も症例集積を図り本試験を完遂することが是非とも必要である。

軟部肉腫再発・転移例の検討では、低悪性度であれば再発後も長期の生存が見込まれることから、初回切除においては術後機能を考慮した切除縁縮小も選択肢となりうると考えられた。一方、高悪性度肉腫の再発・転移例では、切除の可否が再発後生存期間の規定因子となった。初回治療の際に充分量の化学療法を行い、比較的長期の無病期間の後に、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、切除により再発後も長期生存を獲得することができていた。また、これらの症例に化学療法を追加する意義は明らかにできなかった。しかし、化学療法により一時的とはいえ腫瘍が縮小し、症状が緩和される症例が見られたことから、QOL の維持に関しては有効と思われる。今後、再発・転移例に対し特に外来通院で治療可能なレジメンを開発し、有効性を検証していく意義があるものと考えられた。骨軟部肉腫進行例に対する検討でも、化学

療法生存期間への寄与は少ないと考えられた。しかし化学療法によって切除可能となった患者については、明らかに生存期間が延長しており、進行期においても集学的治療の有用性が窺われた。また、軟部肉腫では半数以上が IFO を含むレジメンに反応することが改めて確認されたが、進行例に対し IFO にどの薬剤を組み合わせるかが今後の検討課題である。一方、粘液型脂肪肉腫再発・進行例に対する IFO+VP16 と CDDP+ADM の交代療法の検討では、CDDP を含むレジメンの有効性が示唆された。さらに CDDP は、脱分化型脂肪肉腫、多形型脂肪肉腫、悪性線維性組織球腫、粘液線維肉腫にも奏効性を示すことが明らかとなり、軟部肉腫に対する新たな key drug となる可能性が示唆された。

高齢者に対する化学療法の検討では、標準投与量に対する投与量%の中央値は88%であり、奏効率は44.4%であった。治療開始時転移がなく、化療が有効であったものは予後が良好であった。高齢者においても neoadjuvant chemotherapy の効果が十分期待できると考えられた。しかし重篤な有害事象のリスクもあり、厳重な管理と慎重な薬剤投与が必要である。

また、IFO および ADM は骨軟部肉腫に対する化学療法の中心となる薬剤であり、dose intensity を高めて治療成績を向上させるためには、骨髄抑制の克服と併発する感染症対策が極めて重要な課題となると考えられた。特に IFO+ADM 併用時では好中球減少時の発熱は高い頻度で見られ、発熱後早期よりガイドラインに則った経験的治療を開始すべきである。組織学的悪性度と切除縁に関する検討では、従来の病理医の主観による悪性度判定は再現性に問題があったが、MIB-1 score を用いた悪性度評価は客観性があると考えられた。しかし、粘液型脂肪肉腫、悪性線維性組織球腫などでは術前に悪性度を判定することは必ずしも容易ではなく、切除標本での評価が必要になることがある。従って、軟部肉腫では、生検時に低悪性度とされても辺縁切除縁が適切であるとはいえず、広範切除を選択すべきと考えられ

た。

一方、肉腫の薬剤耐性機序の解析では、我々の樹立した薬剤耐性肉腫細胞株において薬剤排泄ポンプの発現亢進が認められ、投与した抗癌剤が細胞外へと排出されることが、肉腫の多剤耐性の一因となると考えられた。最近様々な癌種において、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、CDK 阻害剤、プロテアソーム阻害剤等の分子標的治療薬の有効性が報告されている。これらの薬剤の多剤耐性肉腫細胞株に対する有効性の検討から、親株と同等の効果を示す薬剤と、交差耐性を示す薬剤があることが判明した。従って、これらの新規薬剤を骨軟部腫瘍に対し臨床応用する際には、適応を慎重に判断する必要があると考えられた。

非円形細胞肉腫での網羅的遺伝子発現解析において、生命予後に関連する遺伝子としてC7059を同定した。正常間葉系組織でのC7059の発現は、腫瘍組織と比較すると極めて低く、C7059の発現は腫瘍化に伴って誘導されたものと考えられた。アクチン及びSrcとの結合能をもつこと、細胞浸潤能に関与している可能性があることより、C7059がSrcを介した細胞運動に関与している可能性が考えられる。今後は更に機能を詳細に解析するとともに、動物モデルを用いた転移抑制実験を行い、治療への応用を解析する予定である。

また、悪性線維性組織球腫における腫瘍浸潤と関連する遺伝子の網羅的解析では、25遺伝子が候補として同定された。この25遺伝子の発現量によって、23例中16例の浸潤状態を診断できたが、7例の浸潤状態は誤判定された。今後誤判定された症例も含めた、より詳細な臨床情報との照合による再解析や、より包括的な遺伝子発現解析を通じて、腫瘍浸潤を正確に診断できる遺伝子の絞り込みならびに、診断システムの構築を計画している。

また、ChIP-CGH法を用いてFK228投与前後のヒストンアセチル化による染色体の変化を検討した。CGH法の弱点はあるが、ChIP-CGH法は網羅的に遺伝子変化を観察できる有用なツールになりうると考えら

れた。今回の検討では、ゲノムワイドにヒストンのアセチル化している部位と脱アセチル化している部位を検出可能であった。この方法を用いて骨軟部腫瘍の発生、悪性化に関わるエピジェネティックな変化をゲノム全体に渡ってとらえ、蓄積してきたCGHデータとも比較検討することで標的遺伝子に関する新たな知見が効率的に得られると考えられる。HIF1 α 発現と予後との相関については、乳癌、子宮頸癌、非小細胞性肺癌などにおいて既に報告されている。今回の検討において、HIF1 α 発現が軟部肉腫でも予後不良因子となることが初めて明らかとなった。急速に増大する固形腫瘍内部においては低酸素状態が生じており、低酸素環境下に置かれた腫瘍細胞では、遺伝子異常の蓄積、嫌氣的な解糖系の亢進や血管新生、アポトーシス抵抗性の獲得などにより、悪性形質がさらに進展していくと考えられている。軟部肉腫においても低酸素環境下で増殖出来る腫瘍ではHIF1 α を高発現しているものと考えられた。

ATX-S10 \cdot Na(II)は、組織代謝、排泄時間が短いため、光線力学的療法の副作用である日光過敏症を起こしにくいことが期待される。組織透過性にも優れ、様々な癌種での有効性が報告されているが、骨軟部肉腫における報告は少ない。今回の検討で、滑膜肉腫に対する光線力学的療法の抗腫瘍効果が示された。さらに、辺縁切除術を施行後に光線力学的療法を補助的に追加することで局所再発率が低下し、切除縁縮小手術における光線力学的療法の補助療法としての可能性が示された。

新規血管新生関連遺伝子PRG-B由来のリコンビナント蛋白PRP-Bは、軟骨肉腫細胞株CS-1のVEGF産生抑制を介した抗血管新生作用を示した。PRP-Bが有力な悪性骨軟部腫瘍に対する血管新生阻害剤となる可能性が示唆される結果であったが、その細胞内の局在や遺伝子の発現調節に関していまだ不明な点が多く、さらに研究を進める必要があると考えられた。

核をGFP、細胞質をRFPでラベルし、一つの細胞で

2種類の蛍光を発色している dual-color 細胞を用いることで、生体内において血管内のがん細胞を経時的に観察することが可能なシステムを開発した。播種されたがん細胞が全身の毛細血管に塞栓した際の動態がリアルタイムにモニター可能であった。動物生体内で個々のがん細胞動態を経時的に観察することは、転移のメカニズムを調べる上で全く新しい手法であり、今後のがん研究の強力な手段となることが期待される。また、新規抗がん剤の開発にも有用と考えられた。

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著効した症例は未だ認められないが、1例では24ヶ月間 stable disease を維持できておりその有用性が示唆された。脳腫瘍や白血病・乳癌の一部にも有効例が見られることから、今後さらに症例を増やし(30例を予定)、骨軟部悪性腫瘍での有効例を探索・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。

骨軟部腫瘍における HLA-Class I 分子の発現検討で、骨肉腫の原発巣では 52% の例で、転移巣では 88% の例で発現が低下しており、HLA class I 低発現例の予後は不良であることが判明した。生体内には自家腫瘍を認識しそれを殺傷する免疫監視機構が存在するにもかかわらず腫瘍が発生・増殖する機序のひとつに「腫瘍の免疫監視機構からの逃避」が考えられている。細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) が自家腫瘍を認識するためには、腫瘍が HLA class I 分子を発現し、その分子上に腫瘍抗原ペプチドを発現している必要がある。HLA 分子の発現が低下すると CTL は腫瘍を認識できない。本研究での結果から HLA 分子の発現低下が、骨肉腫の生体免疫機構からの逃避機序に関連している可能性が示唆された。骨肉腫に対する免疫療法の効果を高めるためには、腫瘍の HLA 発現を亢進させる工夫を行う必要があると考えられた。

E. 結論

四肢発生の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と考えられる ADM+IFO による術前術後補助化学療法の有効性と安全性を検討する第 II 相試験を開始した。全国 26 施設からなる JCOG 骨軟部腫瘍グループ内で現在症例登録中である。今後は、症例集積、モニタリング及び結果解析を行っていく。本研究によって ADM+IFO 療法の有効性が示されれば、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できる。また、軟部肉腫の進行再発例や高齢者に対する治療成績を検討し、組織学的悪性度と至適切除縁についても検討を加えた。一方、化学療法が無効の難治例に対する治療戦略の構築のため、悪性骨軟部腫瘍に有効な新しい分子標的治療の可能性についても検討した。肉腫における遺伝子発現の網羅的解析から、予後や転移能に関連する因子の同定を行った。さらに、WT1 遺伝子産物などを標的とした、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。

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

Kobayashi C, Iwamoto Y, et al.

Aberrant expression of CHFR in malignant peripheral nerve sheath tumors. Mod. Pathol,19(4):524-532,2006

Matsunobu T, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.

The possible role of EWS-Fli1 in evasion of senescence in Ewing family tumors
Cancer Res, 66(2): 803-811,2006

Kawaguchi K, Iwamoto Y, et al.

DNA hypermethylation status of multiple genes in soft tissue sarcomas. Mod. Pathol, 19(1):106-114, 2006

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(1): 90-97, 2006
- Izumi T, Iwamoto Y, et al.
Prognostic significance of dysadherin expression in epithelioid sarcoma and its diagnostic utility in distinguishing epithelioid sarcoma from malignant rhabdoid tumor. Mod Pathol., 19(6):820-831,2006
- Oda Y, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.
CXCR4 and VEGF expression in the primary site and the metastatic site of human osteosarcoma: analysis within a group of patients, all of whom developed lung metastasis. Mod Pathol., 19(5):738-745, 2006
- Saito T, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.
Nuclear β -catenin correlates with cyclin D1 expression in spindle and pleomorphic sarcomas but not in synovial sarcoma. Hum. Pathol.,37(6):689-697, 2006
- Kobayashi C, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.
Chromosomal aberrations and microsatellite instability of malignant peripheral nerve sheath tumors: a study of 10 tumors from nine patients.
Cancer Genet Cytogenet,165(2):98-105,2006
- Sakimura R, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.
The effects of histone deacetylase inhibitors on the induction of differentiation in chondrosarcoma cells.
Clin. Cancer Res, 13(1):275-282,2007
- Izumi T, Iwamoto Y, et al.
Dysadherin expression as a significant prognostic factor and as a determinant of histologic features in synovial sarcoma: special reference to its inverse relationship with e-cadherin expression
Am. J. Surg. Pathol,31(1):85-94,2007
- Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.
Frequent immunoeexpression of TGF- β 1,FGF-2 and BMP-2 in fibroblast-like cells in osteofibrous dysplasia
Oncol. Rep, 17(3):531-535, 2007
- Yoshida T, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.
Intramuscular diffuse-type giant cell tumor within the hamstring muscle.
Skeletal. Radiol,36(4): 331-333,2007
- Iwamoto Y
Diagnosis and Treatment of Ewing's Sarcoma
Jpn. J. Clin. Oncol, 37(2):79-89,2007
- Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.
The expression UV induced molecule Godd45 in Atypical fibranthoma. Histopathology, in press
- 田仲和宏, 岩本幸英
骨・軟部腫瘍に対する化学療法
臨床と研究・83(5):681-684, 2006
- 田仲和宏, 岩本幸英
骨軟部腫瘍
医学と薬学、55(5):712-718, 2006
- 坂本昭夫, 岩本幸英
軟部腫瘍におけるエピジェネティクス異常
細胞 38(10), 410-413, 2006
- 田仲和宏, 岩本幸英
骨・軟部腫瘍
整形外科, 57(7):854-858, 2006
- 岩本幸英
骨肉腫の診断と治療 Update
日整会誌、80(11):864-874, 2006
- 坂本昭夫, 松田秀一, 岩本幸英
腫瘍用人工関節感染に対する治療の
コツと落とし穴
骨・関節・靭帯、19(12):1127-1131, 2006
- 芳田辰也, 岩本幸英
骨腫瘍切除後の皮弁を用いた再建の
コツと落とし穴
骨・関節・靭帯、19(12):1133-1141, 2006
- 岩本幸英 (分担執筆)
[4] 軟部腫瘍 〈イントロダクション〉
軟部腫瘍診断へのアプローチ
整形外科診療実践ガイド
編集: 守屋秀繁、糸満盛憲、内田淳正、萩野利彦、
黒坂昌弘、戸山芳昭
pp363-365
文光堂、東京、2006

岩本幸英 (分担執筆)
腫瘍
図解 新 肩の臨床 編集 高岸憲二
PP258-267, メジカルビュー社、東京、2006

岩本幸英 (分担執筆)
骨肉腫
今日の小児治療指針 第14版
編集: 大関武彦、古川漸、横田俊一郎
p 608-609 医学書院、2006

岩本幸英 (分担執筆)
悪性骨腫瘍の治療体系
最新整形外科学大系 20 巻
骨・軟部腫瘍および関連疾患
総編集: 越智隆弘、 専門編集: 吉川秀樹
中山書店 p 88-93, 2007

比留間徹, 櫛田和義, 竹山昌伸:
抗癌剤化学療法を施行した高齢骨軟部肉腫症例 (60
歳以上) の治療成績. 東日本震災誌, in press

Ohata N, Ozaki T, et al.
Highly frequent allelic loss of chromosome 6q16-23 in
osteosarcoma: involvement of cyclin C in osteosarcoma.
Int J Mol Med. 18:1153-8, 2006

Mitsuyoshi G, Ozaki T, et al.
Accurate diagnosis of musculoskeletal lesions by core
needle biopsy. J Surg Oncol., 94:21-7, 2006

Nakagawa Y, Ozaki T, et al.
Chromosomal and genetic imbalances in synovial
sarcoma detected by conventional and microarray
comparative genomic hybridization. J Cancer Res Clin
Oncol., 132:444-50, 2006

Tanaka M, Ozaki T, et al.
Surgical results of sacral perineural (Tarlov) cysts. Acta
Med Okayama., 60:65-70, 2006

Doi H, Ozaki T, et al.
Magnetic resonance angiography without contrast
enhancement medium in bone and soft tissue tumors.
Oncol Rep., 15:681-5, 2006

Obata H, Ozaki T, et al.
Clinical outcome of patients with Ewing sarcoma family
of tumors of bone in Japan: the Japanese
Musculoskeletal Oncology Group cooperative study.
Cancer, 109 (4) :767-775, 2007

尾崎敏文, 他
【骨盤部悪性骨腫瘍に対する患肢温存手術】骨盤部悪
性骨軟部腫瘍切除後の再建方法.
整形・災害外科. 49:227-234, 2006

尾崎敏文.
骨軟部腫瘍診断と治療における近年の進歩. 岡山医
学会雑誌. 117:211-217, 2006

杉原進介, 尾崎敏文.
【骨粗鬆症診療に必要な画像診断】腫瘍性病変の画
像診断 骨粗鬆症性病変との鑑別. 骨粗鬆症治療.
5:231-236, 2006

武田健, 尾崎敏文, 他
経験と考察 軟部腫瘍に類似した炎症型悪性線維性
組織球腫の治療経験. 整形外科. 57:1704-1706, 2006

沼本邦彦, 尾崎敏文.
Vocabulary 胞巣型横紋筋肉腫.
整形外科. 57:672, 2006

尾崎敏文, 他
血管柄付き骨軟部組織を用いて再建した骨軟部肉腫
の治療経験. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌.
49:679-680, 2006

生熊久敬, 尾崎敏文, 他
胸椎に発生した Ewing 肉腫/PNET の 1 例. 中部日本整
形外科災害外科学会雑誌. 49:767-768, 2006

Hatano H, Morita T, et al.
Focal lymphoid hyperplasia in a lipoma, mimicking
liposarcoma. Skeletal Radiology 35: 613- 618, 2006.

守田哲郎:
転移性骨腫瘍の外科的治療. 吉川秀樹編, 整形外
科学大系, 20 巻, 骨軟部腫瘍および関連疾
患. pp. 451-457, 中山書店, 東京, 2007 年.

- Endo M, Chuman H, et al.:
Cyclooxygenase-2 overexpression associated with a poor prognosis in chondrosarcomas. Hum Pathol. 37(4): 471-476, 2006
- Ishiguro S, Chuman H, et al.:
A Case of Resected Huge Ileocolonic Mesenteric Liposarcoma which Responded to Pre-operative Chemotherapy using Doxorubicin, Cisplatin and Ifosfamide. Jpn J Clin Oncol. 2006 Nov;36(11):735-8. Epub 2006 Sep 25.
- Endo M, Chuman H, et al. :
Solitary intramuscular myxoma with monostotic fibrous dysplasia as a rare variant of Mazabraud's syndrome. Skeletal Radiol. in press
- Tateishi U, Chuman H, et al.:
Primary bone tumours. Imaging of the sternocostoclavicular region. p207-228, ed. by Anne Grethe Jurik, Springer 2006
- Tateishi U, Chuman H, et al.:
Other malignant disorders. Imaging of the sternocostoclavicular region. p229-243, ed. by Anne Grethe Jurik, Springer 2006
- 中馬 広一
悪性軟部腫瘍の化学療法- 現状と実践- p149-157
整形外科学大系、中山書店 2007
- Matsubara T, Uchida A, et al.
Acridine orange used for photodynamic therapy accumulates in malignant musculoskeletal tumors depending on pH gradient. Anticancer Res. 26:187-193,2006
- Nakazora S, Uchida A, et al.
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma arising from the clavicle. Oncol Rep. 16: 115-118,2006.
- Niimi R, Uchida A, et al.
Soft-tissue sarcoma mimicking large haematoma: a report of two cases and review of the literature. J Orthop Sci.14:90-95,2006.
- Matsumine A, Uchida A, et al.
Calcium phosphate cement in musculoskeletal tumor surgery. J Surg Oncol. 93:212-220,2006.
- Shintani K, Uchida A, et al.
Expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha as a biomarker of outcome in soft-tissue sarcomas. Virchows Arch.;449:673-81,2006
- Satonaka H, Uchida A, et al.
Extracorporeal Photodynamic Image Detection of Mouse Osteosarcoma in Soft Tissues Utilizing Fluorovisualization Effect of Acridine Orange.Oncology.;70:465-473,2007
- Hoki Y, Uchida A, et al.
iNOS-dependent DNA damage in patients with malignant fibrous histiocytoma in relation to prognosis.Cancer Sci.;98:163-8,2007
- 新美 壘、内田淳正、他
褐色細胞腫様の病理組織像を伴った非定型的脂肪肉腫の1例
骨・関節・靭帯 19(3);253-257, 2006
- 松峯昭彦、内田淳正、他
軟部肉腫の遺伝子治療
細胞 38; 20-23, 2006
- 楠崎克之、内田淳正、他
ユーイング肉腫の診断のポイント
整形・災害外科 49;1277-1282, 2006
- 松峯昭彦、内田淳正、他
軟部腫瘍診断の pitfall
整形・災害外科 49;1283-1288, 2006
- 新美 壘、内田淳正、他
悪性顆粒細胞腫の2例
整形・災害外科 49;869-872, 2006
- 松峯昭彦、内田淳正
OAの原因遺伝子：アスポリン
リウマチ病セミナー XVII;168-173,2006
- 松峯昭彦、内田淳正
軟部腫瘍の診断—画像診断—
最新整形外科学大系 20;52-56, 2007

- 松峯昭彦、内田淳正
骨・軟部腫瘍の治療—良性骨腫瘍の治療—
最新整形外科学大系 20;75-80, 2007
- Otsuka S, Toguchida J, et al.
A variant of the SYT-SSX2 fusion gene in a case of
synovial sarcoma.
Cancer Genet Cytogenet. 167(1):82-8,2006
- Kohno Y, Toguchida J, et al.
Expression of claudin7 is tightly associated with
epithelial structures in synovial sarcomas, and regulated
by an Ets family transcription factor, ELF3. J Biol Chem.
281(50): 38941-50,2006
- Shima Y, Toguchida J, et al.
In vitro transformation of mesenchymal stem cells by
oncogenic H-ras^{Val12}.
Biochem Biophys Res Commun. 353(1):60-6,2007
- Futani H, Yabe H, et al.
Long-term follow-up after limb salvage in skeletally
immature children with a primary malignant tumor of
the distal end of the femur.
J Bone Joint Surg Am., 88: 595-603, 2006.
- Takeuchi K, Yabe H, et al.
Dedifferentiated parosteal osteosarcoma with
well-differentiated metastases.
Skeletal Radiol., 35: 778-782, 2006.
- Miyake A, Yabe H, et al.
A case of metacarpal chondrosarcoma of the thumb.
Arch Orthop Trauma Surg., 126: 406-410, 2006.
- Hashimoto J, Yabe H, et al.;
Prevalence and clinical features of Paget's disease of
bone in Japan. J Bone Miner Metab., 24:186-190, 2006.
- Nagoshi N, Yabe H, et al.
Epithelioid sarcoma arising on the forearm of a
6-year-old boy: case report and review of the literature.
Pediatr Surg Int., 22: 771-773, 2006.
- Takao E, Yabe H, et al.
Chondromyxoid fibroma of the sternum.
J Thorac Cardiovasc Surg., 132: 430-431, 2006.
- Takata S, Yabe H, et al.
Guidelines for diagnosis and management of Paget's
disease of bone in Japan.
J Bone Miner Metab., 24: 359-367, 2006.
- Morioka H, Yabe H, et al.
Large chondrosarcoma of the rib invading the
mediastinum and the spine.
J Thorac Cardiovasc Surg., 132: 986-987, 2006.
- Kawai A, Yabe H, et al.;
Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses: a study
of 75 patients.
Cancer., 109: 109-116, 2007.
- Obata H, Yabe H, et al.
Clinical outcome of patients with Ewing sarcoma family
of tumors of bone in Japan: the Japanese
Musculoskeletal Oncology Group cooperative study.
Cancer., 19; 109: 767-775, 2007.
- 森岡秀夫, 矢部啓夫, 他 :
【骨盤部悪性骨腫瘍に対する患肢温存手術】 骨盤
部悪性骨・軟部腫瘍に対する患肢温存手術 切除範
囲と術後機能からみた再建方法の選択.
整・災外 49(3): 259-266, 2006
- 矢部啓夫 :
骨腫瘍および腫瘍類似疾患 (腫瘍類似疾患)
整形外科診療実践ガイド Quick Reference Guide
for Management in Orthopaedics.
p 357-360, 2006、文光堂 (東京)
- 森岡秀夫, 矢部啓夫
代謝性骨疾患—各論 骨 Paget 病、
講義録 運動器学 p348-350、2006
- Futani H, Minamizaki T, Nishimoto Y, Abe S, et al.
Long-Term Follow-up After Limb Salvage in Skeletally
Immature Children with a Primary Malignant Tumor of
the Distal End of the Femur
J. Bone Joint Surg. Am., Mar 2006; 88: 595 - 603.
- 阿部哲士 他
腫瘍用人工関節深部感染
日本骨・関節感染症学会誌 20 巻、75-78. 2006

阿部哲士
血管肉腫
最新整形外科学大系 20 卷
骨・軟部腫瘍および関連疾患 越智隆弘総編集
中山書店 p 414-415, 2007

阿部哲士
骨外性骨肉腫
最新整形外科学大系 20 卷
骨・軟部腫瘍および関連疾患 越智隆弘総編集
中山書店 p 416-417, 2007

阿部哲士
骨外性軟骨肉腫
最新整形外科学大系 20 卷
骨・軟部腫瘍および関連疾患 越智隆弘総編集
中山書店 p 418-420, 2007

Tsuchiya H, et al.:
Biological reconstruction after excision of
juxta-articular osteosarcoma around the knee: a new
classification system.
Anticancer Res 26: 447-454, 2006.

Yamauchi K, Tsuchiya H, et al.:
Development of real-time subcellular dynamic
multicolor imaging of cancer-cell trafficking in live
mice with a variable-magnification whole-mouse
imaging system.
Cancer Res 66: 4208-4214, 2006.

Matsubara H, Tsuchiya H, et al.:
Deformity correction and lengthening of lower legs with
an external fixator. Int Orthop,30(6):550-554,2006

Nishida H, Tsuchiya H, et al.:
Hip joint remodeling in an adult following excision of a
giant cell tumor involving the acetabulum: a case report
and literature review.
Arch Orthop Trauma Surg 126: 458-463, 2006.

Sakurakichi K, Tsuchiya H, et al.:
Distraction osteogenesis of a fresh fracture site using an
external fixator.
J Orthop Sci 11: 390-393, 2006.

Matsubara H, Tsuchiya H, et al.:
Correction and lengthening for deformities of the
forearm in multiple cartilaginous exostoses.
J Orthop Sci 11: 459-466, 2006.

Takazawa K, Tsuchiya H, et al.:
Expression analysis for the identification of genes
involved in acquired resistance to cisplatin in
osteosarcoma cells.
Cancer Genomics & Proteomics 3: 373-382, 2006.

村上英樹, 土屋弘行, 他:
脊椎骨肉腫の”en bloc”切除標本から得た新知見 -
病理から手術へのフィードバック.
臨整外 41: 183-189, 2006.

土屋弘行, 他:
骨腫瘍再利用 - 液体窒素による凍結処理骨を用いた再建 -.
治療 88: 478-481, 2006.

土屋弘行:
最新学際情報 - 液体窒素処理自家骨を用いた患肢
温存手術. 関節外科 25: 546-547, 2006.

土屋弘行, 他:
教育研修講座 - 患肢温存手術における Biological
Reconstruction. 日整会誌 80: 745-753, 2006.

Oda Y, Yokoyama R, et al.
CXCR4 and VEGF expression in the primary site and
the metastatic site of human osteosarcoma: analysis
within a group of patients, all of whom developed lung
metastasis. Modern Pathol. 2006; 19:738-745.

横山良平(分担執筆):平滑筋肉腫. 守屋秀繁、他(編)
整形外科 診療実践ガイド, pp 380-382, 文光堂,
東京, 2006.

横山良平(分担執筆):横紋筋肉腫. 守屋秀繁、他(編)
整形外科 診療実践ガイド, pp 382-384, 文光堂,
東京, 2006.

横山良平(分担執筆):骨肉腫. 別所文雄、横森
欣司(編)よく理解できる子どものがん. 診療を深
めるための最新の知識とケア pp 292-299. 永井書店,
東京, 2006

Hamada, K., Yoshikawa, H., et al.:
Myoepithelioma of soft tissue originating from the hand:
18F-FDG PET features.
AJR Am J Roentgenol., 186(1):270-271, 2006.

Hamada, K., Yoshikawa, H., et al.:
False positive (18)F-FDG PET in an ischial
chondroblastoma; an analysis of glucose transporter 1
and hexokinase II expression.
Skeletal Radiol., 35(5):306-310, 2006.

Hiraga, T., Yoshikawa, H., et al.:
Stimulation of cyclooxygenase-2 expression by
bone-derived transforming growth factor- β enhances
bone metastases in breast cancer.
Cancer Res., 66(4):2067-2073, 2006.

Joyama, S., Yoshikawa, H., et al.:
Dendritic cell immunotherapy is effective for lung
metastasis from murine osteosarcoma.
Clin Orthop Relat Res., 453:318-327, 2006.

Matsui, Y., Yoshikawa, H., et al.:
A novel type of EWS-CHOP fusion gene in myxoid
liposarcoma.
Biochem Biophys Res Commun.. 348(2):437-440, 2006.

Morita, S., Yoshikawa, H., et al.:
A phase I/II Trial of a WT1 (Wilms' Tumor Gene)
Peptide Vaccine in Patients with Solid Malignancy:
Safety Assessment Based on the Phase I Data.
Jpn J Clin Oncol., 36(4):231-236, 2006.

Sotobori, T., Yoshikawa, H., et al.:
Prognostic significance of wilms tumor gene (WT1)
mRNA expression in soft tissue sarcoma.
Cancer, 106(10):2233-2240, 2006.

Sotobori, T., Yoshikawa, H., et al.:
Bone morphogenetic protein-2 promotes the haptotactic
migration of murine osteoblastic and osteosarcoma cells
by enhancing incorporation of integrin β 1 into lipid rafts.,
Exp Cell Res., 312(19):3927-3938, 2006.

吉川秀樹：
骨腫瘍診断へのアプローチ、整形外科診療実践ガイド、
文光堂、p.333-335, 2006.

吉川秀樹、名井陽、上田孝文、荒木信人：
仙骨部転移性骨腫瘍の治療、
脊椎脊髄ジャーナル, 19:855-859, 2006.

吉川秀樹：
連通多孔体ハイドロキシアパタイトを用いた腫瘍
外科治療、
関節外科, 25:999-1001, 2006.

吉川秀樹：
骨肉腫に対する最新の治療戦略、
日整会誌, 80:551-556, 2006.

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

Tsukahara T, Wada T., et al.
Prognostic significance of HLA class I expression in
osteosarcoma defined by anti-pan HLA class I
monoclonal antibody, EMR8-5. Cancer Sci,
97:1374-1380.2006

加谷光規, 和田卓郎, 佐々木幹人, 平岩哲郎,
山下敏彦.
骨巨細胞腫に対する関節温存術：リン酸カルシウム
ペースト充填. Arthritis, 4:86-90.2006

川口哲, 和田卓郎, 塚原智英.
骨軟部腫瘍に対する免疫療法.
関節外科, 25:1102-1103. 2006

和田卓郎.
グロムス腫瘍. In: 守屋秀繁, 糸満盛憲, 内田淳
正, 荻野利彦, 黒坂昌弘, 戸山芳昭, eds. 整形外科
診療実践ガイド. 東京: 文光堂. 2006:706-707

和田卓郎.
腱鞘巨細胞腫.
In: 守屋秀繁, 糸満盛憲, 内田淳正, 荻野利彦, 黒
坂昌弘, 戸山芳昭, eds. 整形外科診療実践ガイド.
東京: 文光堂. 2006:707-708

井須和男：
滑膜肉腫 守屋秀繁編、整形外科診療実践ガイド、
379-380、文光堂、東京、2006

井須和男 :

骨腫瘍の診断－診断の手順, 吉川秀樹編, 最新整形
外科大系 20－骨・軟部腫瘍および関連疾患, 13-16,
中山書店, 東京), 2006

Suzuki M, Tatezaki S, et al:

Predictors of long-term survival with pulmonary
metastasectomy for osteosarcomas and soft tissue
sarcomas.

J Cardiovasc Surg (Torino) 47(5): 603-608, 2006.

木村健司, 籠崎慎一郎, 他:

仙骨部間葉性軟骨肉腫の1例.

整形外科 57(5): 541-545, 2006.

Yamada K, Takahashi M, et al. :

Single Center Experience of Treatment of Ewing's
Family of Tumors in Japan. Journal of Orthopaedic
Science 11(1); 34-41, 2006

Tsukushi S, Takahashi M, et al.:

Clavicular Pro Humero Reconstruction after Wide
Resection of the Proximal Humerus. Clin Orthop Relat
Res 447: 132-137, 2006

Sugiura H, Takahashi M, et al.:

Pasteurized Intercalary Autogenous Bone Graft
Combined with Vascularized Fibula.. Clin Orthop Relat
Res, in press

原田英幸, 西村哲夫, 鎌田実, 朝倉浩文, 全田貞幹, 高橋満,
片桐浩久, 高木辰哉:

がん骨転移の治療戦略－肝癌膝癌骨転移に対する
放射線療法. 癌と化学療法 vol133(8) 1061-1064,
2006

杉浦英志, 山田健志, 西田佳弘, 高橋満, 米川正洋:

加温処理骨による骨軟部腫瘍切除後再建. 中部日本
整形外科災害外科学会雑誌 49(4) p 675-676,
2006

2. 学会発表

Nakamura T, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.

A proteasome inhibitor PS-341 inhibits the growth of
Ewing's family tumor cells.

The 52nd Annual Meeting of the Orthopaedic Research
Society (Mar.19-22, 2006, Chicago, USA)

Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.

Expression of UV-induced molecule of Gadd45 in
atypical fibroxanthoma.

The American Society for Biochemistry and Molecular
Biology 2006 (Apr. 1-5, 2006, San Francisco, USA)

Tanaka K, Iwamoto Y, et al.

The possible role of EWS-Flil1 in the evasion of
senescence in Ewing's sarcoma cells.

The 12th Annual Connective Tissue Oncology Society
Meeting (Nov. 2-4, 2006, Chicago Venice, Italy)

Sakimura R, Tanaka K, Iwamoto Y, et al.

The effects of histone deacetylase inhibitors on the
induction of differentiation in chondrosarcoma cells.

The 12th Annual Connective Tissue Oncology Society
Meeting (Nov. 2-4, 2006, Chicago Venice, Italy)

細川哲, 岩本幸英, 他

Glomus 腫瘍の検討

第27回九州手の外科研究会 (2006. 2. 4 北九州市)

細川哲, 岩本幸英, 他

手の腫瘍症例の検討

第49回日本手の外科学会学術集会

(2006. 4. 20-21 浜松市)

前田健, 田仲和宏, 岩本幸英, 他

胸壁合併切除を要した脊椎・傍脊椎悪性腫瘍の検討

第79回日本整形外科学会学術総会

(2006. 5. 18-21 横浜市)

岡田貴充, 田仲和宏, 岩本幸英, 他

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 SAHA の多剤
耐性骨肉腫細胞に対する効果: オートファージを介
する細胞死の誘導

第10回がん分子標的治療研究会総会

(2006. 6. 15-16 東京)

田仲和宏, 岩本幸英, 他

滑膜肉腫の治療成績

第39回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2006. 7. 6-7 札幌)

崎村陸, 田仲和宏, 岩本幸英, 他

軟骨肉腫に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害
剤による分化誘導療法 第39回日本整形外科学会
骨・軟部腫瘍学術集会 (2006. 7. 6-7 札幌)

中村幸之、田仲和宏、岩本幸英、他
Ewing 肉腫に対するプロテアソーム阻害剤の効果
第 39 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2006. 7. 6-7 札幌)

岡田貴充、田仲和宏、岩本幸英、他
ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 SAHA の多剤耐性
Ewing 肉腫細胞に対する抗腫瘍効果
第 39 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2006. 7. 6-7 札幌)

松田秀一、田仲和宏、岩本幸英、他
骨・軟部腫瘍切除後における KMFR および HMR
System を用いた大腿骨遠位端置換術
第 39 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2006. 7. 6-7 札幌)

細川哲、田仲和宏、岩本幸英、他
腱鞘巨細胞腫の画像的検討
第 39 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2006. 7. 6-7 札幌)

小田義直、田仲和宏、岩本幸英、他
骨肉腫の原発巣と肺転移巣における CXCR4 および
VEGF 発現の比較
第 39 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2006. 7. 6-7 札幌)

坂本昭夫、岩本幸英、他
異型繊維黄色腫における Gadd45 発現
第 39 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2006. 7. 6-7 札幌)

的野浩士、田仲和宏、岩本幸英、他
デスモイドの浸潤能と MMP-7 の発現の関連について
第 39 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2006. 7. 6-7 札幌)

佐藤太志、田仲和宏、岩本幸英、他
白血球増多症、G-CSF 値上昇を来した骨・軟部腫瘍
第 39 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2006. 7. 6-7 札幌)

芳田辰也、田仲和宏、岩本幸英、他
下腿に発生した悪性骨・軟部腫瘍に対する機能的再
建 第 39 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集
会 (2006. 7. 6-7 札幌)

芳田辰也、田仲和宏、岩本幸英、他
骨軟部腫瘍切除後マイクロサージャリーによる再
建術の治療成績
第 44 回日本癌治療学会総会
(2006. 10. 18-20 東京都)

中村幸之、田仲和宏、岩本幸英、他
多剤耐性 Ewing 肉腫細胞に対する Velcade の交叉耐
性とその克服
第 44 回日本癌治療学会総会
(2006. 10. 18-20 東京都)

芳田辰也、田仲和宏、岩本幸英、他
巨細胞修復性肉芽腫に対する補助療法
第 112 回西日本整形・災害外科学会
(2006. 11. 18-19 米子市)

比留間徹、櫛田和義、他：
脛骨近位部骨肉腫の治療成績。
第 39 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会。
2006 年 7 月 6 日。

上條晃、比留間徹、他：
骨巨細胞腫に対する電気メス焼灼法の治療成績。
第 39 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会。
2006 年 7 月 7 日。

竹山昌伸、櫛田和義、比留間徹、他：
胸椎転移性脊椎腫瘍に対する palliative surgery
後方固定の有無による比較。
第 79 回日本整形外科学会学術総会。
2006 年 5 月 20 日。

武田健、尾崎敏文、他 滑膜肉腫細胞株に対する
ATX-S 10 Na(II)を用いた光線力学的治療。日本整形
外科学会雑誌。80:S946, 2006

沼本邦彦、尾崎敏文、他 滑膜肉腫細胞株 SYO-1 に
おける脱メチル化剤 5-aza-2-deoxycytidine の抗腫瘍
効果。日本整形外科学会雑誌 80:S843, 2006

森本裕樹、尾崎敏文、他 骨肉腫に関する基礎的研
究:臨床応用への関門 骨肉腫におけるゲノム解析と臨
床応用。日本整形外科学会雑誌。80:S1031, 2006

吉田晶、尾崎敏文、他 ChI-CGH 法の基礎的検討。日
本整形外科学会雑誌。80:S949, 2006

尾崎敏文、軟部腫瘍の診断と治療。日本整形外科学
会雑誌 80:S548, 2006