

200721006B

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

高悪性度軟部腫瘍に対する標準的治療法の
確立に関する研究

平成17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 岩本 幸英

平成20(2008)年 3月

目次

I.	総合研究報告	
	高悪性度軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究	1
	主任研究者 岩本幸英	
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	59

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総合研究報告書

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、高齢者、および肺転移例に対する治療成績、再発症例における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、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 主任部長

中馬 広一

国立がんセンター中央病院骨・軟部組織科 医長
櫛田 和義 (H17年度)

神奈川県立がんセンター骨軟部腫瘍外科 部長
比留間 徹 (H18年度)

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
高橋 満

静岡県立静岡がんセンター整形外科 部長
守田 哲郎 (H18年度)

新潟県立がんセンター新潟病院整形外科 部長
田仲 和宏 (H19年度)

九州大学病院整形外科 助教
松田 秀一 (H19年度)

九州大学病院整形外科 講師
吉田 行弘

日本大学医学部整形外科 専任講師
土屋 弘行 (H18年度)

金沢大学大学院医学系研究科機能再建学 准教授
内田 淳正

三重大学医学部整形外科 教授

矢部 啓夫 (H18年度)

慶応義塾大学医学部整形外科 講師

横山 良平 (H18年度)

九州がんセンター整形外科(骨軟科) 医長
戸口 淳也

京都大学再生医科学研究所組織再生応用分野 教授
阿部 哲士 (H18年度)

帝京大学医学部整形外科 講師
羽鳥 正仁 (H19年度)

東北大学大学院医学系研究科整形外科 准教授
吉川 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科整形外科 教授
和田 卓郎

札幌医科大学医学部整形外科 准教授
井須 和男

北海道がんセンター整形外科 医長
舘崎 慎一郎

千葉県がんセンター整形外科 診療部長
川口 智義 (H18年度)

癌研究会有明病院整形外科 顧問
松本 誠一 (H19年度)

癌研究会有明病院整形外科 部長

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っても、予後を改善する可能性が示された。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行われていない。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に対する治療成績についても検討し、再発症例における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2年無増悪生存割合、セカンダリエンドポイントは術前化学療法の奏効割合、3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、手術合併症発生割合、病理学的奏効割合とする。

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2年無増悪生存割合、セカンダリエンドポイントは、奏効割合、3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。

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を含む化学療法の実用性に関する解析を行った。高悪性度腫瘍に限定した軟部肉腫の治療成績についても調査し、再発、転移、予後に関する予測因子について検討を行った。また、軟部肉腫肺転移巣切除例の予後因子をretrospectiveに解析し、軟部肉腫に固有の肺転移巣に対する手術適応指針について検討した。更に軟部肉腫の組織学的悪性度と切除縁に関しての検討、ならびに再発性軟部肉腫の至適切除縁について検討を行なった。

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

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。

滑膜肉腫において特異的に発現している遺伝子を発現プロファイリングによって調べ、起源不明とされている滑膜肉腫の由来について検討した。軟部肉腫における decorin、SSX 発現についても解析を加えた。また、ヒト滑膜肉腫特異的融合遺伝子 SYT-SSX のアミノ酸配列より、腫瘍組織適合抗原 HLA-A24 と結合可能で親和性をさらに高めた腫瘍抗原ペプチドを合成し、HLA-A24 陽性の滑膜肉腫

患者2例に対して第1相臨床試験を実施した。

低用量既存抗癌剤を用いた抗血管新生療法の臨床応用をめざし、低濃度の既存抗癌剤が血管新生に及ぼす影響についても検討した。一方、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。

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、18例の軟部肉腫患者に対し第I/II相臨床試験を実施した。さらに、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も検討を行なった。

(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. 研究結果

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。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 20 年 2 月現在で 62 例となり、予定登録症例数の到達も視野に入ってきた。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、有害事象による化学療法の中止が 6 例あったが、治療関連死亡例は報告されておらず、安全性に大きな問題は生じていない。さらに、現在までの集計では 1 年無増悪生存割合は 90.3%と、生命予後が改善さ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本研究を完遂する必要があると考えられた。

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、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。初診時に転移がなく、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。

高悪性度軟部肉腫 90 例の治療成績について調査し、予後、転移、再発に関する予測因子について検討を行った。術後再発率は 16% (14/90)、術後転移率は 31% (28/90)であった。最終転帰は CDF または NED が 62 例、AWD1 例、DOD25 例、DOA2 例であった。再発の risk factor として統計学的に有意であったのは切除縁 (Wide2cm 未満)であった。転移、予後に関してはいずれも腫瘍サイズ ($\geq 10\text{cm}$)、術後局所再発 (有)が有意な risk factor であった。全身化学療法、放射線療法は再発、転移、予後の改善に関して有意差は認められなかった。再発に関しては放射線療法が有用である傾向が見られた。

軟部肉腫の肺転移症例における検討では、肺転移巣切除術を行った 53 例を対象とした。5 年累積生存率は 32.1%で、多変量解析の結果、組織学的悪性度 (RR=4.8, $p<0.03$)、転移巣の大きさ (RR=5.3, $p<0.02$)、術前化学療法の効果の有無 (RR=4.8, $p<0.03$) の 3 因子が独立した有意な予後因子となった。

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。再発性軟部肉腫の至適切除縁については、前回手術瘢痕を切除した 105 手術と非切除の 42 手術について局所治癒率を比較した。経過観察期間 5 年での局所治癒率は瘢痕切除例で 67.5%、瘢痕非切除例で 43.8%。経過観察期間 10 年では瘢痕切除例で 63.6%、瘢痕非切除例で 29.2%であり、瘢痕切除例の方が、瘢痕非切除例に比べ、有意に局所治癒率が高いという結果であった。

($P=0.0096$)。更に瘢痕非切除例では、放射線治療によって局所治癒率が改善されるか検討した。瘢痕非切除例 42 例の中で、放射線治療併用例が 10 例 (術前照射: 5 例、術後照射: 5 例)、放射線治療非併用例が 32 例であった。局所治癒率は、放射線治療併用例が 70% (術前照射: 80%(4/5)、術後照射: 60%(3/5))、

放射線治療非併用例が 40.6%であり、放射線治療併用例の局所治癒率が良好であった。

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、その耐性機序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は細胞運動、浸潤能に関連することが判明した。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42症例からRNAを抽出し蛍光色素で標識した後ハイブリダイズ反応させ、約2万個の遺伝子の発現解析を行った。48遺伝子が10%の頻度で悪性線維性組織球腫において高発現している遺伝子として選定され、そのうち17遺伝子が細胞膜に局在していると推測された。

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では、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。

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

になった。

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

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

低濃度の既存抗癌剤が血管新生に及ぼす影響についての検討では、MTX および ADM の既存抗癌剤は、殺腫瘍効果を目的とした通常投与量の 1/10 から 1/100 の濃度で抗血管新生作用を示した。またこれらの低濃度抗癌剤は、腫瘍細胞における VEGF の発現をタンパクレベルで低下させた。線維芽細胞と血管内皮細胞の重層培養系では、血管内皮細胞の増殖を抑制し、VEGF の発現については遺伝子レベルでも低下させた。またこれらの濃度では、用いた抗癌剤は腫瘍細胞の増殖に影響を与えなかった。

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、マウス乳癌細胞、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。癌細胞が大きい血管内を流れるときは球形となり、血管壁に接着した後に塞栓をおこす様子が観察された。その後腫瘍細胞が徐々に血管外へ脱出し、血管の周囲で増殖していた。本システムでは、生体内における腫瘍細胞の血管内移動や血管外脱出、微小転移巣形成の様子を視覚的にとらえることが可能であった。

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、15 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 18 例であり、軟部肉腫が 15 例(PNET2 例、MFH2 例、DSRCT2 例、MPNST2 例、線維肉腫、横紋筋肉腫、明細胞肉腫、骨外性軟骨肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、未分化肉腫各 1 例)、骨腫瘍が 3 例(骨肉腫、淡明細胞軟骨肉腫、間葉性軟骨肉腫各 1 例)であった。効果判定の結果は SD3 例、PD13 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 33 ヶ月にわたって stable disease を維持した症例があった。Progression free survival は 6 ヶ月 72%、12 ヶ月 36%であった。ほとんどの症例で注射部位の発赤(grade1)を認めたが、grade2 以上の有害事象は認めなかった。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、全身の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、手術可能な四肢発生例に対する 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。

60歳以上の患者に対するIFO, ADMを中心と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と考えられた。

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と思われる。高悪性度軟部肉腫 90 例の治療成績について調査した結果、転移をきたした症例の約 90% (25/28) が腫瘍死しており、転移を認めない症例は他因死を除き全例生存していた。予後と転移の予測因子はほぼ一致し、転移が予後に最も影響を与える因子であるといえる。腫瘍サイズが risk factor であることから早期発見が重要であり、肉腫という稀な疾患に関する知見を国民に広く浸透させる必要があると思われる。もう一つの risk factor である局所再発を防ぐためには wide-2cm 以上の広範切除術を行なう必要があり、転移のリスク低下、予後改善に結びつくと考えられる。全身化学療法については予後改善に関して、今回の検討においては統計学的に有意差を認めなかった。症例数が少ないこと、統一されたプロトコルで行われていないことから、今後多施設共同研究の結果が期待される。放射線療法の有効性に関しては低悪性度軟部肉腫における将来的な脱分化の可能性の問題など、未だに議論を有するところである。しかし、高悪性度軟部肉腫では、安全な切除縁が確保困難な症例に対して局所再発予防として検討すべきと思われる。

軟部肉腫肺転移例における予後因子の検討では、多変量解析の結果、術前因子として組織学的悪性度が低いこと、転移巣の大きさが 3cm 以下であること、術前化学療法の効果があることの3つが独立した有意な予後良好因子となった。肺転移症例に対しては、これらの予後因子などを加味した治療方針の確立が必要になるとと思われる。

組織学的悪性度と切除縁に関しても検討を行なった。従来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。再発性軟部腫瘍の至適切除縁の検討では、前回手術の癒痕切除群の局所治癒率は非切除群に比較して、有意に良好であった。前回手術から4年未満の再発であれば手術癒痕は切除すべきあり、切除が困難であれば放射線治療を併用すべきであると考えられた。

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は、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。転移に関連していることを示す in vivo の結果は、まだ得られていないが、細胞内局在及び結合する蛋白から、細胞運動、浸潤に関連する機能をもつことは明らかであり、機能ドメインの検索から、治療につながる知見を得ることを目標とし、研究を継続していく予定である。

高悪性軟部肉腫の代表的な疾患である悪性線維性組織球腫の解析から得られた 48 遺伝子は、悪性線維性組織球腫に高発現している遺伝子である。これらの遺伝子は悪性線維性組織球腫の現行の形態学的分類に加え、生物学的意義を加味した分類へと細分類できる可能性があり、その際の診断用マーカーとなりうる可能性があると考えられる。そのうち細胞膜に局在が予想される 17 分子は、次世代の抗がん治療薬として期待されている抗体治療薬の標的分子と捉えることができる。今回の解析から得られ

て遺伝子群に対して、今後ポリクローナル抗体や GFP タンパクを作成し腫瘍組織での発現や局在の確認、RT-PCR を用いた腫瘍細胞・正常細胞での発現パターンの確認、タンパク発現や siRNA を用いた遺伝子機能の推測など、生物学的特性の研究を計画している。

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についても検討を行なった。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、嫌気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。

新たな治療法の開発については、光感受性物質 ATX-S10 \cdot Na(II)を用いた光線力学的療法を検討した。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。

一方、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思われる。

軟部肉腫における decorin 発現についても検討したところ、decorin 低発現群では高発現群に比べて、生存率が有意に低下しており、多変量解析では decorin 発現量は無病生存率に関して唯一の独立した予後因子であることが判明した。また、悪性腫瘍群と良性腫瘍群の間、あるいは臨床病期の異なる群間で SSX 遺伝子の発現量に有意差を認めた。このことから、SSX 遺伝子の発現量が骨軟部腫瘍の客観的な良悪性マーカーあるいは進行度のマーカーとなり得る可能性が示唆された。SSX の発現は精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。また、滑膜肉腫の起源が神経堤由来細胞であり、滑膜肉腫は神経堤幹細胞としての多分化能を携えた細胞であることも判明した。この事実は分化誘導療法の可能性を示唆するものであり、さらに滑膜肉腫における癌幹細胞を同定し、治療の分子標的を探索する有力な手がかりであると考えられる。

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

低濃度の抗癌剤が血管新生に与える影響について、骨肉腫細胞株を用いて研究を行なった。直接腫瘍細胞を殺傷しない低濃度の既存抗癌剤が、血管新生阻害作用を示すことが明らかとなった。またこれらの作用は既存の血管新生阻害剤との併用により相乗的に増加することが明らかとなった。この研究結果に基づいた化学療法は、いわゆる肉眼的担癌状態に対する抗腫瘍効果は低いと思われるが、転移抑制などの術後化学療法として有用となる可能性が示された。

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 33 ヶ月間もの長期にわたって stable disease を維持できた症例を経験した。progression free survival は 12 ヶ月 36% と決して高い値とは言い難いが、副作用は注射局所の発赤以外に重篤なものはなく、通院での加療が可能で患者負担が少ないことを考慮すると、既存治療無効な進行期症例に対する治療法として有用であると考えている。今後 30 例を目標にさらに症例を増やし、骨軟部悪性腫瘍での WT1 ワクチン療法の確立を目指している。

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ない。

G. 研究発表

1. 論文発表

平成 19 年度

Sakimura R, 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 immunoexpression of TGF-beta1, FGF-2 and BMP-2 in fibroblast-like cells in osteofibrous dysplasia.

Oncol Rep, 17(3): 531-535, 2007

Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.

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

Histopathology, 50(7): 939-941, 2007

Sakamoto A, Matsuda S, Iwamoto Y, et al.

Desmoplastic fibroblastoma (collagenous fibroma) with a specific breakpoint of 11q12.

Histopathology, 51(6): 859-860, 2007

- Yoshida T, Matsuda S, Iwamoto Y, et al.
Alternative surgical treatment for giant-cell reparative granuloma in the metacarpal, using phenol and ethanol adjuvant therapy.
J Hand Surg [Am], 32(6): 887-892, 2007
- Nakamura T, Iwamoto Y, et al.
The mechanism of cross-resistance to proteasome inhibitor bortezomib and overcoming resistance in Ewing's family tumor cells
Int J Oncol, 31(4): 803-811, 2007
- Sakamoto A, Matsuda S, Iwamoto Y, et al.
Dedifferentiated liposarcoma with leukocytosis. A case report of G-CSF-producing soft-tissue tumors, possible association with undifferentiated liposarcoma lineage.
World J Surg Oncol, 5(1): 131, 2007
- Li Y, Iwamoto Y, et al.
Cyclin-dependent kinase inhibitor, flavopiridol, induces apoptosis and inhibits tumor growth in drug-resistant osteosarcoma and Ewing's family tumor cells.
Int J Cancer, 121(6): 1212-1218, 2007
- Yoshida T, Iwamoto Y, et al.
Intramuscular diffuse-type giant cell tumor within the hamstring muscle.
Skeletal Radiol, 36(4): 331-333, 2007
- Oda Y, Iwamoto Y, et al.
Pigmented villonodular synovitis with chondroid metaplasia, resembling chondroblastoma of the bone: a report of three cases
Mod Pathol, 20: 545-551, 2007
- Sakamoto A, Matsuura S, Iwamoto Y, et al.
Metastasis to the gluteus maximus muscle from renal cell carcinoma with special emphasis on MRI features
World J Surg Oncol, 5(1): 88-91, 2007
- Matsumoto Y, Matsuda S, Iwamoto Y, et al.
Intra-articular osteochondroma of the knee joint in a patient with hereditary multiple osteochondromatosis
Fukuoka Acta Med, 98(12): 425-430, 2007
- Iwamoto Y.
Diagnosis and Treatment of Ewing's Sarcoma
Jpn J Clin Oncol, 37(2): 79-89, 2007
- 岩本幸英.
悪性骨腫瘍・悪性軟部腫瘍
からだの科学, 253: 87-90, 2007
- 岩本幸英.
骨・軟部に発生する腫瘍の診断と治療
総合臨牀, 56(4): 771-772, 2007
- 細川哲, 岩本幸英, 他.
手の腫瘍症例の検討
日本手の外科学会雑誌, 23(5): 637-640, 2007
- 芳田辰也, 岩本幸英, 他.
指粘液に嚢腫に対する手術的治療
日本手の外科学会雑誌, 23(5): 645-648, 2007
- 岩本幸英.
骨・軟部腫瘍診断の基本-外来で見逃さないために-
日整会誌, 81: 961-972, 2007
- 松田秀一, 岩本幸英.
骨肉腫
CLINICAL CALCIUM, 17(10): 1614-1617, 2007
- 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 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
- 坂本昭夫, 岩本幸英.
四肢骨腫瘍の MRI 診断
図解よくわかる整形外科 MRI 診断実践マニュアル
全日本病院出版会
編集: 伊藤博元 253-267, 2007
- 播広谷勝三, 岩本幸英. (分担執筆)
原発性悪性骨腫瘍
今日の処方 第4版, 編集: 浦部晶夫, 大田健, 鎌谷直之, 島田和幸, 菅野健太郎, 武谷雄二, pp739-740,
南江堂, 東京, 2007
- 播広谷勝三, 岩本幸英. (分担執筆)
四肢悪性軟部腫瘍
今日の処方 第4版, 編集: 浦部晶夫, 大田健, 鎌谷

直之, 島田和幸, 菅野健太郎, 武谷雄二, pp741-742, 南江堂, 東京, 2007

播広谷勝三, 岩本幸英. (分担執筆)

癌の骨転移

編集: 浦部晶夫, 大田健, 鎌谷直之, 島田和幸, 菅野健太郎, 武谷雄二, pp742-743, 南江堂, 東京, 2007

中島康晴, 岩本幸英.

病的骨折

OS NOW Instruction No.1 小児の骨折・外傷—手技のコツ&トラブルシューティング

編集委員: 岩本幸英, 安田和則, 馬場久敏, 金谷文則, 担当編集委員: 岩本幸英, pp220-227, メジカルビュー社, 東京, 2007

岩本幸英.

原発性悪性骨腫瘍

今日の診断基準, 799-801, 2007

編集: 大田健, 奈良信雄 南江堂

岩本幸英.

四肢悪性骨軟部腫瘍

今日の診断基準, 802-805, 2007

編集: 大田健, 奈良信雄 南江堂

Takenaka S, Iwamoto Y, et al.

Prognostic implication of SYT-SSX fusion type in synovial sarcoma: A multi-institutional retrospective analysis in Japan.

Oncol Rep, 19(2): 467-76, 2008

Naka N, Araki N, et al. Acute adrenal crisis after orthopedic surgery for pathologic fracture.

World J Surg Oncol, 5: 27, 2007

Takenaka S, Naka N, Araki N, et al. Prognostic implication of SYT-SSX fusion type in synovial sarcoma: A multi-institutional retrospective analysis in Japan. Oncol Rep, 19(2): 467-476, 2008

荒木信人. Intracranial Meningeal Hemangiopericytoma (悪性髄膜腫)の骨転移例の検討.

成人病, 47: 10-11, 2007

橋本伸之, 荒木信人. 骨軟部腫瘍における新規画像診断法の開発. 成人病, 47: 8-9, 2007

荒木信人. 専門医試験をめざす症例問題トレーニング; 外傷性疾患 (スポーツ障害を含む).

整形外科, 58: 1649-1655, 2007

荒木信人. 悪性骨腫瘍切除後の再建

整形外科大系第20巻.

総編集: 越智隆弘, 専門編集: 吉川秀樹

pp109-117, 中山書店, 東京, 2007

中馬広一, 荒木信人. 【骨転移治療の最近の動向】

骨転移に対する手術治療の位置付けと今後の展開. 癌の臨床, 52: 857-866, 2007

森口悠, 中紀文, 荒木信人, 他. 整形外科領域における MRI 拡散強調像の意義とその有用性 腫瘍・非腫瘍性病変の鑑別. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌, 50: 53-54, 2007

Yonemori K, Chuman H, et al. Prediction of response and prognostic factors for Ewing family of tumors in a low incidence population.

J Cancer Res Clin Oncol, 134(3): 389-395, 2008

Endo M, Chuman H, et al. Solitary intramuscular myxoma with monostotic fibrous dysplasia as a rare variant of Mazabraud's syndrome.

Skeletal Radiol. 36(6): 523-529, 2007

中馬広一. 骨転移による病的骨折, 脊髄圧迫症状に対する手術療法. がん患者と対症療法, 18 (1): 40-46, 2007

中馬広一, 中谷文彦. 新時代の骨粗鬆学—骨折予防を見据えて—XI V

原発性・続発性骨粗鬆—診断・治療— がん骨転移における骨代謝異常— 日本臨床 65 巻増刊号 9: 543-549, 2007

中馬広一, 中谷文彦. 悪性骨軟部腫瘍に対する術前治療— 高い治療成績と機能再建を求めた治療法の確立 Neoadjuvant chemoradiotherapy for high-grade bone and soft - part tumors 医学のあゆみ, 221(4): 297-302, 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. 東日本整災会誌, 19: 409-418, 2007

- Obata H, Ozaki T, et al.
Clinical Outcome of Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors of Bone in Japan.
Cancer, 109(4): 767-775, 2007
- Kawakami Y, Ozaki T, et al.
New Approach for Assessing Vascular Distribution within Bone Tumors Using Dynamic Contrast-enhanced MRI. J Cancer Res Clin Oncol, 133(10): 697-703, 2007
- Manabe H, Ozaki T, et al.
Inhibition of Histone Deacetylase Down-Regulates the Expression of Hypoxia-Induced Vascular Endothelial Growth Factor by Rheumatoid Synovial Fibroblasts.
Inflamm Res, 57(1): 4-10, 2008
- 門田康孝, 尾崎敏文, 他.
当科における原発性骨軟部肉腫手術例の年齢分布構成の変化. 中部整災誌, 50 (1): 11-12, 2007
- 杉原進介, 尾崎敏文, 他.
動脈瘤様骨嚢腫に対する治療.
整・災外, 50 (6) : 643-650, 2007
- 国定俊之, 尾崎敏文, 他.
前腕、手に発生した悪性骨軟部腫瘍切除後の血管柄付き組織移植. 関節外科, 26 (6): 79-85, 2007
- 杉原進介, 尾崎敏文, 他.
転移性脊椎腫瘍 (胸・腰・仙椎) の手術療法.
関節外科, 26 (4) : 73-80, 2007
- Murata H , Takahashi M, et al. A case of primary extracranial meningioma of the forearm with bone invasion
Skeletal Radiol, 36(6) : 551-553, 2007
- Yamada K , Takahashi M , et al.
High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transfusion for adult and adolescent patients with small round cell sarcomas.
Bone Marrow Transplant, 39(8) : 471-476, 2007
- Sato T, Morita T, et al.
Carbonic anhydrase II was detected in urine of a patient with osteosarcoma during high-dose methotrexate and leucovorin rescue therapy.
J Electrophoresis, 51(1): 9-13, 2007
- Nishida J, Morita T, et al.
Imaging characteristics of the deep-seated lipomatous tumors: intramuscular lipoma, intermuscular lipoma and lipoma-like liposarcoma.
J Orthop Sci, 12(6): 533-541, 2007
- 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
- 畠野宏史, 守田哲郎, 他.
四肢骨転移による病的骨折の治療.
日整会誌, 81: 325-329, 2007
- 畠野宏史, 守田哲郎, 他.
骨転移で判明した原発不明癌の予後予測からみた治療方針. 関節外科, 26(4): 381-384, 2007
- 吉田行弘, 監修: 松井宣夫, 龍順之助, 勝呂 徹
症例に学ぶ骨・関節疾患の画像診断—鑑別診断と治療のポイント—. 膝関節 : 骨肉腫 p p 126
メジカルビュー, 東京, 2007
- 吉田行弘. 四肢悪性軟部腫瘍の治療
日大医学誌, 66(4): 321-327, 2007
- Kawai A, Tsuchiya H, et al. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses: a study of 75 patients.
Cancer, 109(1): 109-116, 2007
- Obata H, Tsuchiya 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, 109(4): 767-775, 2007
- Hayashi K, Tsuchiya H, et al. Dual-color imaging of angiogenesis and its inhibition in bone and soft tissue sarcoma. J Surg Res, 140(2): 165-170, 2007
- Ji Y, Tsuchiya H, et al. The camptothecin derivative CPT-11 inhibits angiogenesis in a dual-color imageable orthotopic metastatic nude mouse model of human colon cancer. Anticancer Res, 27(2): 713-718, 2007
- Murakami H, Tsuchiya H, et al. Invasive features of spinal osteosarcoma obtained from whole-mount sections of total en bloc spondylectomy.

- J Orthop Sci, 12(3): 311-315, 2007
- Takeuchi A, Tsuchiya H, et al. Endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts as a novel prognostic marker in chondrosarcoma. *Cancer*, 109(12): 2532-2540, 2007
- Gong M, Tsuchiya H, et al. Association of gene FN1 with pulmonary metastasis of human fibrosarcoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 29(1): 14-16, 2007
- Tsuchiya H, et al. Treatment of benign bone tumours using external fixation. *J Bone Joint Surg Br*, 89(8): 1077-1083, 2007
- Hayashi K, Tsuchiya H, et al. Real-time imaging of tumor-cell shedding and trafficking in lymphatic channels. *Cancer Res*, 67(17): 8223-8228, 2007
- Yamauchi K, Tsuchiya H, et al. Imaging of nuclear dynamics during the cell cycle of cancer cells in live mice. *Cell Cycle*, 6(21): 2706-2708, 2007
- Takeuchi A, Tsuchiya H, et al. Caffeine-potentiated chemotherapy for patients with high-grade soft tissue sarcoma: long-term clinical outcome. *Anticancer Res*, 27(5B): 3489-3495, 2007
- Taki J, Tsuchiya H, et al. Prediction of final tumor response to preoperative chemotherapy by Tc-99m MIBI imaging at the middle of chemotherapy in malignant bone and soft tissue tumors: Comparison with Tl-201 imaging. *J Orthop Res*, 26(3):411-418, 2007
- 丹沢義一, 土屋弘行, 他. 移植6年後に切除された液体窒素処理骨の組織学的検討.
中部整災誌, 50: 9-10, 2007
- 松原秀憲, 土屋弘行, 他. 原発性骨腫瘍による病的骨折に対する創外固定器を用いた治療.
整・災外, 50: 361-365, 2007
- 松原秀憲, 土屋弘行, 他. 手術加療を要した原発性骨腫瘍による四肢長管骨病的骨折症例の検討.
中部整災誌, 50: 521-522, 2007
- 高田宗知, 土屋弘行, 他. 骨腫瘍の搔爬後におけるリン酸カルシウム骨ペーストの使用経験.
中部整災誌, 50: 625-626, 2007
- 丹沢義一, 土屋弘行, 他. 悪性骨腫瘍に対する有茎液体窒素処理自家骨による再建術の検討.
中部整災誌, 50: 703-704, 2007
- 山内健輔, 土屋弘行, 他. 下肢悪性軟部腫瘍に対する神経温存と腫瘍再発についての検討.
中部整災誌, 50: 1121-1122, 2007
- 武内章彦, 土屋弘行, 他. 中空ピンによる骨嚢腫の治療. 別冊整形外科 整形外科 office-based surgery - 1人でできるテクニック, No.51: 178-183, 2007
- 土屋弘行. 通常型骨肉腫, 最新整形外科学体系, 骨・軟部腫瘍および関連疾患, 第2章 骨腫瘍各論-骨肉腫, pp 264-268, 中山書店, 東京, 2007
- Hoki Y, Uchida A, et al. iNOS-dependent DNA damage in patients with malignant fibrous histiocytoma in relation to prognosis. *Cancer Sci*. 98(2): 163-168, 2007
Erratum in: *Cancer Sci*, 98(3): 464, 2007
- Kusuzaki K, Uchida A, et al. Review. Acridine orange could be an innovative anticancer agent under photon energy. *In Vivo*, 21(2): 205-214, 2007
- Matsumine A, Uchida A, et al. Novel hyperthermia for metastatic bone tumors with magnetic materials by generating an alternating electromagnetic field. *Clin Exp Metastasis*, 24(3): 191-200, 2007
- Maeda M, Uchida A, et al. Soft-tissue tumors evaluated by line-scan diffusion-weighted imaging: influence of myxoid matrix on the apparent diffusion coefficient. *J Magn Reson Imaging*, 25(6): 1199-1204, 2007
- Matsumine A, Uchida A, et al. Expression of decorin, a small leucine-rich proteoglycan, as a prognostic factor in soft tissue tumors. *J Surg Oncol*, 96(5): 411-418, 2007
- Miyazaki S, Uchida A, et al. Methylthioadenosine phosphorylase deficiency in

- Japanese osteosarcoma patients.
Int J Oncol, 31(5): 1069-1076, 2007
- Hoki Y, Uchida A, et al.
8-Nitroguanine as a potential biomarker for progression of malignant fibrous histiocytoma, a model of inflammation-related cancer.
Oncol Rep, 18(5): 1165-1169, 2007
- Satonaka H, Uchida A, et al.
Flash wave light strongly enhanced the cytotoxic effect of photodynamic therapy with acridine orange on a mouse osteosarcoma cell line.
Anticancer Res, 27(5A): 3339-3344, 2007
- Niimi R, Uchida A, et al. Primary osteosarcoma of the lung: a case report and review of the literature.
Med Oncol, in press
- Kawai A, Yabe H, et al. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses: a study of 75 patients.
Cancer, 109: 109-116, 2007
- Akatsu T, Yabe H, et al. Pancreatic metastasis from musculoskeletal sarcoma: a case report with malignant fibrous histiocytoma and review of the literature.
Dig Dis Sci. 52: 1958-1963, 2007
- Yabe H, Yabe H, et al. Overexpression of papillomavirus binding factor in Ewing's sarcoma family of tumors conferring poor prognosis.
Oncol Rep, 19(1):129-134, 2008
- 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. 15: 767-75, 2007
- Hashimoto J, Yabe H, et al. Japanese Committee on Clinical Guidelines of Diagnosis and Treatment of Paget's Disease of Bone of the Japan Osteoporosis Society. Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan.
J Bone Miner Metab, 24:186-190, 2007
- 吉山 晶, 矢部啓夫, 他. 腎細胞癌骨転移に対する外科的治療. 東日本整災誌 19 : 53-56, 2007
- 森岡秀夫, 矢部啓夫, 他. 「運動器の10年」運動器移植・再生医療の現況と展望: 全国アンケート調査を含めて: 骨腫瘍切除後再建材料としての同種骨移植の意義と問題点. 日整会誌,81(12): 1032-1038, 2007
- 鈴木禎寿, 矢部啓夫, 他. 転移性骨腫瘍による病的骨折の治療. 四肢転移性骨腫瘍の外科的治療—術後機能および予後から見た手術適応を中心に—
日整会誌 81(5), 330-334, 2007
- Oda Y, Yokoyama R, et al.
Diffuse-type giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis arising in the sacrum: Malignant form.
Pathol Int , 57(9): 627-631, 2007.
- Takahashi D, Yokoyama R, et al.
Primary Ewing's Sarcoma: Family Tumors of the lung. A case report and review of the literature.
Jpn J Clin Oncol, 37(11):874-877, 2007
- 横山良平 (分担執筆)
骨腫瘍.
別所文雄, 杉本徹, 横森欣司 (編)
新小児がんの診断と治療. pp 307-310.
診断と治療社, 東京, 2007
- 斎藤祐介, 横山良平, 他.
ホジキンリンパ腫瘍の治療後に発症した二次がんの2例. 日小血会誌 21 : 172-175, 2007
- Shima Y, Toguchida J, et al.
In vitro transformation of mesenchymal stem cells by oncogenic H-ras^{Val12}.
Biochem Biophys Res Commun, 353(1): 60-66, 2007
- Kageyama S, Toguchida J, et al.
A novel tumor-related protein, C7orf24, identified by proteome differential display of bladder urothelial carcinoma.
Proteomics Clin Appl, 1: 192-199, 2007
- Shibata K, Toguchida J, et al.
Expression of the p16INK4A gene is associated closely with senescence of human mesenchymal stem cells, and potentially silenced by DNA methylation during in vitro expansion. Stem Cells, 25(9): 2371-2382, 2007

- Aoyama T, Toguchida J, et al.
Cell-specific epigenetic regulation of ChM-I gene expression: crosstalk between DNA methylation and histone acetylation.
Biochem Biophys Res Commun, 365(1): 124-130, 2008
- Fukiage K, Toguchida T, et al.
Expression of vascular cell adhesion molecule-1 indicates the differentiation potential of human bone marrow stromal cells.
Biochem Biophys Res Commun, 365(3): 406-412, 2008
- Osone S, Toguchida J, et al.
A case of a Ewing sarcoma family tumor in the urinary bladder after treatment for acute lymphoblastic leukemia.
J Pediatr Hematol Oncol, 29(12): 841-844, 2007
- Obata H, Abe S, et al.
Clinical outcome of patients with Ewing's sarcoma family of tumors of bone in Japan The Japanese Musculoskeletal Oncology Group Cooperative Study:
Cancer, 109(7):767-775, 2007
- Ishida T, Abe S, et al.
Intraosseous pilomatricoma: a possible rare skeletal manifestation of Gardner syndrome
Skeletal Radiol, 36(7): 693-698, 2007
- Miki Y, Abe S, et al.
Imaging Characteristics of Calcified Leiomyoma of Deep Soft Tissue
J Orthop Sci, 12(6): 601-605, 2007
- Iwai T, Abe S, et al.
A trapdoor procedure for chondroblastoma of the femoral head: a case report
Arch Orthop Trauma Surg, in press
- Dohi O, Hatori M, et al.
Sex steroid receptor expression and hormone-induced cell proliferation in human osteosarcoma.
Cancer Sci, in press
- Akita S, Yoshikawa H, et al. Long-term results of surgery for forearm deformities in patients with multiple cartilaginous exostoses.
J Bone Joint Surg Am, 89(9): 1993-1999, 2007
- Ikeda J, Yoshikawa H, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type developing in gonarthrosis deformans.
J Clin Oncol, 25(27): 4310-4312, 2007
- Kishida Y, Yoshikawa H, et al.
Parthenolide, a natural inhibitor of nuclear factor- κ B, inhibits lung colonization of murine osteosarcoma cells.
Clin Cancer Res, 13(1): 59-67, 2007
- 吉川秀樹.
骨軟部腫瘍診断のポイントとピットフォール
骨・関節・靭帯, 20: 359-367, 2007
- Wada T, et al.
Construct validity of the Enneking score for measuring function in patients with malignant or aggressive benign tumours of the upper limb.
J Bone Joint Surg Br, 89(5): 659-663, 2007
- Oshima Y, Wada T, et al.
Antitumor Effect of Adenovirus-Mediated p53 Family Gene Transfer on Osteosarcoma Cell Lines.
Cancer Biol Ther, 6(7): 1058-1066, 2007
- Kimura S, Wada T, et al.
Clonal T-cell response against autologous pleomorphic malignant fibrous histiocytoma antigen presented by retrieved HLA-A*0206.
J Orthop Res, 26(2): 271-278, 2008
- Yabe H, Wada T, et al.
Overexpression of papillomavirus binding factor in Ewing's sarcoma family of tumors conferring poor prognosis. Oncol Rep, 19(1): 129-134, 2008
- Tsukahara T, Wada T, et al.
Prognostic impact and immunogenicity of a novel osteosarcoma antigen, papillomavirus binding factor, in patients with osteosarcoma. Cancer Sci, in press
- 和田卓郎.
手の腫瘍および類似疾患, 内軟骨腫, 三浪男編,
最新整形外科学大系「手関節・手指II」, 中山書店,
東京, 188-200, 2007

- 和田卓郎, 松村忠紀. 滑膜肉腫, 吉川秀樹編, 最新整形外科学大系「骨軟部腫瘍および関連疾患」, 中山書店, 東京, 392-396, 2007
- 加谷光規, 和田卓郎.
上腕骨骨腫瘍に対する血管柄付き腓骨移植術.
関節外科, 26(6): 94-96, 2007
- 和田卓郎, 川口哲, 山下敏彦, 塚原智英.
悪性骨軟部腫瘍に対するペプチドワクチン療法.
整・災外, 50:1559-1564, 2007
- Ishikura H, Isu K, et al.
Identification of CLUAP1 as a human osteosarcoma tumor-associated antigen recognized by the humoral, immune system. *Int J Oncol*, 30(2),461-467, 2007
- Yonemoto T, Tatezaki S, et al. Evaluation of quality of life (QOL) in long-term survivors of high-grade osteosarcoma: a Japanese single center experience. *Anticancer Res*, 27(5B): 3621-3624, 2007
- Yonemoto T, Tatezaki S, et al. Education and employment in long-term survivors of high-grade osteosarcoma: A Japanese single center experience. *Oncology*, 72(5-6): 274-278, 2008
- 米本司, 舘崎慎一郎, 他.
成長期小児の骨肉腫に対する外科的治療.
小児外科, 39: 189-192, 2007
- 岩田慎太郎, 舘崎慎一郎, 他.
腎細胞癌四肢骨転移に対する手術療法.
日本整形外科学会雑誌 81: 348-353, 2007.
- Koga H, Matsumoto S, et al.
Definition of the Target Sign and Its Use for the Diagnosis of Schwannomas
Clin Orthop Relat Res, 464: 224-229, 2007
- 星学, 松本誠二, 他.
悪性軟部腫瘍術後の予防的抗菌投与
整形・災害外科, 50-1:75-79, 2007
- 澤泉雅之, 松本誠二.
腫瘍切除後の膝周辺の再建
関節外科, 基礎と臨床: 99-107, 2007
- 平成 18 年度
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-Flil1 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
- 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, 荻野利彦, 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
- 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, 132:444-450, 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, 15:681-685, 2006
- 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