

200824077A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岩本 幸英

平成 21 (2009) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告

| | | |
|---------------------------|-------|---|
| 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究 | 岩本 幸英 | 1 |
|---------------------------|-------|---|

II. 分担研究報告

| | | |
|--|----------------|----|
| 1. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究 | 岩本 幸英 松田 秀一 | 29 |
| 2. 膝蓋骨の合併切除を要する高悪性軟部肉腫に対する標準再建術式についての検討 | 荒木 信人 | 35 |
| 3. 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 | 38 |
| 4. 進行再発軟部腫瘍症例に対する緩和化学療法の意義と最適化学療法レジメンについての研究 | 中馬 広一 | 40 |
| 5. 抗癌剤化学療法を施行した高齢軟部肉腫症例(60歳以上)の検討 | 比留間 徹 | 45 |
| 6. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に対する研究 | 尾崎 敏文 | 47 |
| 7. マウス骨肉種モデルにおける液体窒素処理による抗腫瘍効果の増強に関する研究 | 土屋 弘行 | 52 |
| 8. 中高年者骨肉腫における化学療法実行可能性の検討 | 井須 和男 | 57 |
| 9. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究 | 守田 哲郎 | 59 |
| 10. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究 | 吉田 行弘 | 63 |
| 11. 悪性骨・軟部腫瘍に対する化学療法効果判定におけるMRI拡散強調画像(DWI)の有用性について | 森岡 秀夫 | 65 |
| 12. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究 | 和田 卓郎 | 68 |
| 13. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究 | 戸口田 淳也 | 70 |
| 14. 下腿遠位に発生した悪性骨軟部腫瘍に対する患肢温存術の有用性に関する研究 | 松峯 昭彦 | 73 |
| 15. 切除不能軟部肉腫に対するGemcitabineとDocetaxelを併用した化学療法 | 横山 良平 | 78 |
| 16. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究 | 羽鳥 正仁 | 80 |
| 17. 高悪性度軟部肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究 | 阿部 哲士 | 82 |
| 18. 悪性線維性組織球腫に対する標準的治療法の確立に関する研究 | 館崎 慎一郎 | 84 |
| 19. 骨軟部腫瘍の周術期におけるD-Dimer値の臨床的意義 | 望月 一男 | 86 |
| 20. 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の開発 | 吉川 秀樹 | 89 |
| 21. 骨肉腫における治療標的分子の探索 上腕骨近位骨腫瘍広範切除後の再建法 | 松本 誠一 | 92 |

| | | |
|---------------------|--|----|
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | | 95 |
|---------------------|--|----|

I. 総括研究報告

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究

研究代表者 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。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、転移の無い四肢発生骨肉腫に対し、MTX、ADM、CDDPの3剤による術前化学療法を行い、効果が中等度である症例に術後補助化学療法として上記3剤にIFOを追加する上乗せ延命効果があるかどうかを、ランダム化比較により検証する予定で研究計画を進めている。高悪性度骨軟部腫瘍に対する治療成績、再発症例、高齢者における治療法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。

研究分担者

荒木 信人

大阪府立成人病センター整形外科 主任部長

高橋 満

静岡県立静岡がんセンター整形外科 副院長

中馬 広一

国立がんセンター中央病院骨・軟部組織科 医長

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
土屋弘行

金沢大学大学院医学系研究科機能再建学 准教授
井須 和男

北海道がんセンター整形外科 手術部長

守田 哲郎

新潟県立がんセンター新潟病院整形外科 部長

松田 秀一

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

森岡 秀夫

慶応義塾大学医学部整形外科 講師

和田 卓郎

札幌医科大学医学部整形外科 准教授

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

松峯 昭彦

三重大学医学部整形外科 講師

横山 良平

九州がんセンター整形外科（骨軟科）医長

羽鳥 正仁

東北大学病院整形外科 准教授

阿部 哲士

帝京大学医学部整形外科 准教授

館崎 慎一郎

千葉県がんセンター整形外科 診療部長

望月 一男

杏林大学医学部整形外科 教授

吉川 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科整形外科 教授

松本 誠一

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つたものの、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、手術と併用す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。

骨肉腫の治療成績はMTX、ADM、CDDPの3剤を中心とする化学療法の進歩により改善されてきた。骨肉腫では、治療が奏効した場合、腫瘍径の縮小よりも腫瘍内の壊死が見られる。そのため、他の固形がんとは異なり、化学療法の効果判定は、主として切除標本での腫瘍壊死割合により行われる。術前化学療法による腫瘍壊死割合が90%以上の症例 (good responder) は予後がよく、90%未満の症例 (standard responder) が予後不良とされている。この予後不良な術前化学療法の効果不十分例に対し、術後に薬剤を変更する試みがなされてきたが、治療成績の改善は得られていない。厚生労働省がん研究助成金 岩本班「原発性悪性骨腫瘍に対する標準的治療法の開発と治療成績の改善に関する研究」を中心に行われた骨肉腫の多施設共同研究NECO-95J (Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma in Japan)の結果から、MTX、ADM、CDDP、3剤による術前化学療法の効果不十分例に対し、術後にこの3剤にIFOを加えた化学療法を行うことで、予後が改善する可能性が示唆された。このNECO-95Jレジメンの有用性を検証し標準治療として確立するた

めには、第III相ランダム化比較試験が必要と考えられる。

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、軟部肉腫の再発、転移に及ぼす危険因子についても検討を行った。

一方、悪性骨軟部腫瘍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、肉腫の抗薬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2年無増悪生存割合、セカンド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。手術後の切除線評価にて十分な切除線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。

骨肉腫補助化学療法における Ifosfamide 併用の効果に関する第III相試験

研究形式：多施設共同第III相ランダム化比較試験。Primary endpointは無再発生存期間。

対象：年齢40才以下、転移の無い四肢、上肢帯、骨盤（仙骨を除く）に発生し、根治的切除（腫瘍辺縁部切除線が腫瘍陰性となる切除）が可能と見込まれる高悪性度骨肉腫。

患者登録とランダム割付：JCOGデータセンターにて2段階登録を行う。一次登録後、術前化学療法を行い、手術後に切除標本の腫瘍壊死割合を病理組織学的に判定し、効果不十分例（standard responder）を二次登録し術後治療群のランダム割付を行う（B1群・B2群）。割付調整因子は施設、年齢、最大腫瘍径。著効例（good responder）には術前と同じレジメンで術後化学療法を行う（A群）。

術前化学療法：AP（ADM 60mg/m²+CDDP 120mg/m²）2コース、MTX（12g/m²）4コース。

手術療法：術前化学療法終了後、4週以内に手術を施行し、切除標本の腫瘍壊死割合を判定する。

術後化学療法：効果不十分例を二次登録し、ランダム割付により、以下のいずれかの術後化学療法を実施。

B1群：AP2コース、MTX6コース、ADM（90mg/m²）2コース

B2群：AP2コース、MTX4コース、IFO（16g/m²）6コース

予定症例数：

登録期間6年、追跡来期間10年、200例を予定症例数とする。

高悪性度骨軟部腫瘍の集学的治療戦略の開発に関する研究

高悪性度骨軟部腫瘍の新しい治療法の開発を念頭に、再発例に対する治療成績を検討した。また、軟部肉腫再発例、および高齢者に対する治療レジメンにの安全性および有効性を検討した。

高悪性度軟部腫瘍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。

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。

マウス骨肉腫モデルにおける液体窒素処理による抗腫瘍効果の増強に関する研究

マウス骨肉腫モデルを用いて液体窒素を用いた凍結手術で免疫反応の活性と転移の抑制が生じているか検討を行った。

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

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。

骨肉腫における治療標的分子の探索

網羅的遺伝子発現解析を通じて、骨肉腫治療標的として応用しうる新規分子の同定を行った。

高悪性度骨軟部腫瘍に対する新しい治療法の開発

滑膜肉腫細胞株を用いて経口投与可能なHDAC阻害剤 valproic acid(VPA)とDNA脱メチル化剤 zebularine(Zeb)による抗腫瘍効果を検討した。

腫瘍切除が不能な進行期の滑膜肉腫6例を対象とし、SYT-SSXペプチドを用いたペプチドワクチン療法の有効性を検討した。

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、22 例の骨軟部肉腫患者に対し第 I/II 相臨床試験を実施した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および我が国の「臨床研究に関する倫理指針」に従い以下を遵守する。

- 1) プロトコルの IRB (倫理審査委員会) 承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。
- 2) 全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保しプライバシー保護を厳守する。
- 4) 研究の第三者的監視: JCOG を構成する他の研究班の主任研究者等と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

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肉腫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 9 月現在で 72 例となり、登録終了とした。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格とされた症例は 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 3 年生存割合は 88.3% と、生命予後が改善される可能性が高いと予測され、今後も引き続き追跡調査を行っていく予定である。骨肉腫に対する

骨肉腫補助化学療法における Ifosfamide 併用の効果に関する第 III 相試験

平成 20 年度においてはプロトコルの作成を進めており、今後 JCOG における承認、各施設 IRB における承認を経て症例登録開始を予定している。

高悪性度骨軟部腫瘍の集学的治療戦略の開発に関する研究

高悪性度骨軟部腫瘍の再発例 52 例について検討を行った。全体では、再発後 2 年生存は 55%、5 年生存は 28% であった。肺転移初発例 32 例と肺外転移初発例 20 例の間での生存率には差がなかった。骨肉腫肺転移例では再発後 2 年生存は 68% であったが、3 年以後急速に低下した。滑膜肉腫肺転移例の再発後 2 年生存は 68%、5 年生存率は 45% で長期生存があった。52 例中、再発巣の完全切除

(2ndCR) にいたったものは 28 例(54%) であった。肺転移初発例では、2nd CR 獲得 15 例の 3 年生存率 72%、5 年生存率は 40% であった。骨肉腫・滑膜肉腫に限ると、肺転移切除後 2ndCR を獲得した 10 例の 3 年生存率は 70%、5 年生存率は 43% であった。肺外転移初発例については 2nd CR 獲得 13 例の 3 年生存率は 65%、5 年生存率は 52% であった。すなわち、2nd CR 獲得例では肺転移初発、肺外転移初発の間には差がなかった。一方、2nd CR にいたらなかった 24 例では、50% 生存期間 10 ヶ月、2 年生存率は 15% で、5 年生存者はいなかった。

進行再発悪性軟部腫瘍の化学療法の緩和化学療法の適応と実践戦略を検討するために、過去 6 年間に化学療法を行なった症例の再発、進行例の後ろ向き検討を行った。2002 年から 2008 年末までに 156 例の緩和的化学療法が行われ (骨肉腫(OS)28 例やユーイングファミリー(EFT)15 例)、評価項目として生存期間、予後と化学療法による有害事象の発生を調査した。外科治療、緩和のみを行った進行再発症例 46 例 (OS 10、EFT1) との比較で、緩和群の生存中央値 12 ヶ月に比較して、化学療法群 15 ヶ月で生命改善の傾向が得られ、OS や EFT を除いても差がなかった。組織型別予後は、軟骨肉腫 12 ヶ月、脂肪肉腫 15 ヶ月、滑膜肉腫 17 ヶ月、MFH16 ヶ月

で、化学療法群で、3ヶ月程度の子後の改善が認められた。奏効性検討では、脂肪肉腫 51%、平滑筋肉腫 42%に対して、MFH 等の多形型、紡錘型細胞組織型(約 25%)で奏効性に乏しかった。化学療法レジメン別検討では、脂肪肉腫粘液型では、IFO、VP16 (IE) 併用療法、IE と CDDP/ADR (IE/CA) 交互療法でほぼ同等、平滑筋肉腫では IA 療法や IE 療法に高は、AI 療法 10%、IE 療法 28.5%、IE/CA 療法 18%、MR を含めると各 40%、50%、46%と、治療スケジュールによる差は確認できなかった。

60 歳以上の高齢者に対する化学療法の検討では、IFO、ADM、VP16、CDDP を主に用いた結果、標準投与量に対する投与量%の中央値は 87%であり、奏効率は 38.9%であった。生存統計では、治療開始時転移がなく、化療の有効例で予後が良好であり、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 VP16 が原因とみられる骨髄異形成症候群による死亡を 2 例認めた。

70 歳以上の高齢者軟部肉腫の治療成績について調査し、術後遠隔転移(以下転移)、術後局所再発(以下再発)に影響を及ぼす因子について検討を行った。累積 5 年生存率は 83%であり、転移率は 23%、再発率は 19%であった。転移に関しては組織学的悪性度(高悪性度)が統計的に有意な危険因子であった。再発に関しては腫瘍発生部位(体幹部発生)、手術切除縁(inadequate margin)が統計的に有意な危険因子であった。放射線療法併用なしの条件下で adequate margin 群と inadequate margin 群とを比較すると inadequate 群で有意に再発が多かったが、放射線療法併用の adequate 群と放射線療法併用なしの adequate 群とを比較すると再発に関して有意差が消失した。放射線療法は局所コントロールに有効であることが示唆された。高悪性度軟部肉腫は転移のリスクが高く、また不十分な切除や広範切除困難な体幹部発生腫瘍においては再発のリスクが高く、wide 2cm 以上の広範切除が局所コントロールには重要であることが分かった。化学療法については併用された症例が 4 例のみであり、全身状態や合併症等の問題により高齢者に対しては、施行困難であることが伺われた。放射線療法は局所コントロールに有効であり、切除縁の厳しくなった症例には考慮すべきと思われた。

悪性線維性組織球腫 40 例における遠隔転移出現のリスクファクターを retrospective に検討した。単変量解析(logrank 検定)では、大きさ 8cm 以上($p=0.0184$)、浸潤型発育($p=0.0207$)、血管侵襲あり($p=0.0381$)、が肺転移出現の有意なリスクファクターであった。年齢、部位、切除縁、再発の有無、

組織型、悪性度、については有意差がなかった。多変量解析(Cox の比例ハザードモデル)では、血管侵襲あり($p=0.0472$)、のみが肺転移出現の有意なリスクファクターであることが示された。

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、p 糖蛋白をはじめとする薬剤排泄ポンプの発現が亢進していることを分子レベルで確認した。

悪性骨軟部腫瘍に対する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(HDACI)やプロテアソーム阻害剤が注目されている。しかし、これらの新規薬剤も、上記の薬剤排泄ポンプの基質となっていることが多く、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ることも見いだした。近年、HDACI の一種である Suberoylaldide hydroxamic acid (SAHA)の有用性が血液系悪性腫瘍を中心に報告されている。そこで、肉腫の多剤耐性細胞に SAHA を投与したところ、これらの細胞に対しても交差耐性を持たず有効であった。また、プロテアソーム阻害剤と薬剤排泄ポンプ阻害剤である Ca 受容体阻害剤の併用により、Ewing 肉腫多剤耐性株の薬剤感受性を高めることも可能であった。

マウス骨肉腫モデルにおける液体窒素処理による抗腫瘍効果の増強に関する研究

サイトカイン測定では IFN- γ は液体窒素処理 + OK-432 群が腫瘍切除群に比べて有意に値が上昇していた。IL-12 は液体窒素処理 + OK-432 群が腫瘍切除群および腫瘍切除 + OK-432 群に比べて有意に値が上昇していた。細胞傷害活性では液体窒素処理群と腫瘍切除群を比べると液体窒素処理群のほうが各比率において有意に細胞傷害活性が上昇していた。また、液体窒素処理に OK-432 を加えた群では相乗的に細胞傷害活性が上昇していた。肺転移数では液体窒素処理 + OK-432 群が腫瘍切除群に比べて有意に減少していた。腹部転移の大きさでも液体窒素処理 + OK-432 群が腫瘍切除群に比べて有意に縮小していた。

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

前年度までの研究により、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。今年度は、変異体作成に

よる機能的ドメインの同定により、C 端に存在する Leucin Zipper ドメインが重要であることが判明した。免疫沈降と LC-MS/MS アミノ酸解析を用いた結合蛋白の同定により、アクチン以外にもミオシン等の細胞骨格及び細胞運動に関連する蛋白と結合することが判明し、C7059 が肉腫の転移に関連した機能をもつことが示唆された。

骨肉腫における治療標的分子の探索

骨肉腫 22 症例を対象とした。約 2 万個の遺伝子がプリントされたオリゴ型マイクロアレイを利用して、凍結保存されている骨肉腫の手術材料から 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。52 遺伝子が 10% の頻度で骨肉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。

高悪性度骨軟部腫瘍に対する新しい治療法の開発

滑膜肉腫細胞株を用いて経口投与可能な HDAC 阻害剤 valproic acid(VPA)と DNA 脱メチル化剤 zebularine(Zeb)による抗腫瘍効果を検討した。in vitro で VPA と Zeb の併用群では単剤に比べ低濃度で増殖抑制効果を認めた。In vivo のマウス担癌モデルにおいて、VPA、Zeb 単剤投与群に比べ、VPA+Zeb 併用群において著明な抗腫瘍効果を認めた。HDAC 阻害剤と脱メチル化剤の併用は、DNA のエピジェネティックな変化を調節による新たな滑膜肉腫治療の可能性を示した。

腫瘍切除が不能な進行期の滑膜肉腫 6 例を対象とし、SYT-SSX ペプチドを用いたペプチドワクチン療法の有効性を検討した。それら 6 例では主要組織適合抗原 HLA-Class I が A24 陽性で、腫瘍が SYT-SSX 融合遺伝子を発現していた。SYT-SSX ペプチド 1 mg + Freund の不完全アジュバントを 2 週に 1 度、計 6 回皮下摂取した。さらに IFN α (スミフェロン 400 万単位)を同じ週に 2 回皮下投与した。ワクチン接種時に発熱が全例にみられたが、他に重篤な毒性は認められなかった。遅延型過敏反応はみられなかった。抗腫瘍効果は progressive disease (PD)が 3 例、stable disease (SD)が 3 例であった。

WT1 ペプチドワクチン療法は、軟部肉腫 17 例 (PNET2 例、MFH2 例、DSRCT2 例、MPNST2 例、横紋筋肉腫 2 例、未分化肉腫 2 例、線維肉腫、明細胞肉腫、骨外性軟骨肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫各 1 例)、骨腫瘍 5 例 (Ewing 肉腫 2 例、骨肉腫、淡明細胞軟骨肉腫、間葉性軟骨肉腫各 1 例)において検討を行った。効果判定の結果は SD4 例、PD15 例、中止 3 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 23%、12 ヶ月 11%であった。しかし、評価対象病変の最大長径 5cm 未満、胸腹水なし、評価可能病変数 10 個未満を満たす腫瘍量が少ない症例に限ると 6 ヶ月の PFS 60%と局所コントロールは比較的良好であった。またほとんどの症例で注射部位の発赤(grade1)を認めたが、grade2 以上の有害事象は本年度登録症例を含め現在まで認めていない。

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。今後も追跡調査を続け本試験を完遂することが重要である。

骨肉腫の治療成績は MTX、ADM、CDDP の 3 剤を中心とする化学療法の進歩により改善されてきたが、術前化学療法による腫瘍壊死割合が 90%以上の症例 (good responder) は予後がよく、90%未満の症例 (standard responder) が予後不良とされている。MTX、ADM、CDDP、3 剤による術前化学療法の効果不十分例に対し、術後に IFO を加えた化学療法を行うことの有用性を検証し標準治療として確立するためには、第 III 相ランダム化比較試験が必

要と考えられる。平成 21 年度はプロトコルの完成、および症例登録の開始を予定している。

高悪性度骨軟部腫瘍再発例の検討では、再発巣の切除が行われた症例では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、特に再発までの無病期間が長い症例で良好であった。

進行再発軟部腫瘍症例に対する化学療法の検討では、微小転移撲滅力は不十分で、一部、平滑筋肉腫切除可能な肺転移で化学療法が奏効した場合を除いて、3年以上の長期コントロールや手術、放射線治療によるサルベージ効果は確認できず、緩和化学療法の継続が必要であった。今後は耐性、有害事象による薬剤変更を前提とした薬物開発も必要である。今後の臨床試験の課題は、奏効性の高い脂肪肉腫に関しては長期治療可能な二次治療の開発、初期治療の奏効性が不十分な多形型、紡錘形細胞軟部悪性腫瘍に対する奏効性の高い一次治療の開発研究と組織亜型に分けた臨床研究が必要であると考えられた。

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 87% であり、奏効率は 38.9% 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。

70 歳以上の高齢者軟部肉腫症例の検討の結果より、組織学的悪悪性度の症例は頻回な胸腹部 CT 検査などの厳重な術後経過観察が重要であることが示唆された。局所コントロールのためには wide 2cm 以上の広範切除が重要であり、切除縁の厳しい症例に対しては放射線療法の併用も考慮すべきであると思われた。

悪性線維性組織球腫における遠隔転移出現の危険因子の検討においては、多変量解析では、血管侵襲あり、のみが有意なリスクファクターであった。悪性線維性組織球腫において組織学的な腫瘍の血管侵襲は遠隔転移出現のリスクファクターであり、腫瘍の血管侵襲がみられる例には術後に抗がん剤治療を行なうという戦略も考えられることが示唆された。

一方、肉腫の薬剤耐性機序の解析では、薬剤耐性肉腫細胞株でも他の癌腫と同様に、薬剤排泄ポンプの発現亢進が認められることが示された。さらに、骨肉腫の臨床検体においてもこれらの薬剤排泄ポンプが発現し、予後と相関していることも確認している。よって肉腫においても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考えられた。最近様々な癌種において、HDACI, 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。しかし、既存の薬剤に加えこれらの新規薬剤も薬剤排泄ポンプによって排出されることが判明した。一方、SAHA などの耐性株に対して有効な薬剤があることも明らかとなった。よって、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、基礎的な解析により有効性を慎重に吟味した上で、適応を判断する必要があると考えられた。

マウス骨肉腫モデルにおける液体窒素処理による抗腫瘍効果の増強に関する研究では、腫瘍組織を液体窒素処理し体内に戻すことで免疫反応の活性と転移の抑制を認め、OK-432 を併用することでその効果は相乗的に増加していた。これらの反応は悪性骨腫瘍に対し液体窒素処理骨を用いた再建術を行った患者に新たな利益をもたらすものと考えられた。

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。更にその機能解析を行ったところ、規定する蛋白は、蛋白間結合に関与していると思われる C 端の Leucin Zipper ドメインが機能的に重要であり、アクチン以外にもミオシン等細胞運動に関連する蛋白と結合し、その制御を行っている可能性があることが明らかになった。また、骨肉腫における治療標的分子の探索において同定された S2 遺伝子は、骨肉腫に高発現している分子であり、これら分子は骨肉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。さらに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。

高悪性度骨軟部腫瘍に対する新しい治療法の開発においては、滑膜肉腫細胞において *in vitro* で VPA と Zeb の併用群では単剤に比べ低濃度で増殖抑制効果を認めた。これらの薬剤の投与により、DNA のヒストンアセチル化の亢進、メチル化の抑制が見られた。その結果、細胞増殖抑制、アポトーシスの亢進を誘導していた。*in vivo* においても二剤

併用群で強い細胞増殖抑制効果を示した。二剤併用群では急激な体重減少を認めたため、今後更に安全に投与可能な各薬剤の濃度を検討する必要があると思われた。滑膜肉腫に対する SYT-SSX ペプチドを用いたペプチドワクチン療法においては、SYT-SSX ペプチド+IFN α のプロトコールに重篤な毒性は認められなかった。6例中3例で腫瘍増大の抑制が認められた。しかし、遅延型過敏反応、HLA-tetramer 法においても明らかな免疫応答が確認できなかったことが問題であり、今後は HLA 分子への親和性を高めた改変ペプチドを用いたプロトコールによる治療を行う予定である。WT1 ペプチド腫瘍ワクチン療法に関しては、本試験への登録基準には既存治療無効の項目が含まれ、いわゆる super-refractory case を対象とした study であるため、免疫療法に放射線療法・化学療法を凌駕する効果は認めるには至っていないが、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。この症例を含め腫瘍量の少ない症例では比較的有効であった結果から、免疫療法は術後の adjuvant setting での使用が有効と考えられた。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 ワクチン療法適応症例を明らかにしていきたいと考えている。

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 72 例をもって登録を終了し、今後は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

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

Oda Y, Iwamoto Y, et al.:

Different expression profiles of Y-box-binding protein-1 and multidrug resistance-associated proteins between alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Sci*, 99(4): 726-32, 2008

Yamamoto S, Iwamoto Y, et al.: Suberoylanilide Hydroxamic acid(SAHA)induces apoptosis or autophagy-associated cell death in chondrosarcoma cell lines. *Anticancer Res*, 28(3A): 1585-1591, 2008

Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.: Nonossifying fibroma accompanied by pathological fracture in a 12-year-old runner. *J Orthop Sports Phys Ther*, 38(7): 434-8, 2008

Ueda T, Iwamoto Y, et al.:

Validation of radiographic response evaluation criteria of preoperative chemotherapy for bone and soft tissue sarcomas: Japanese Orthopaedic Association Committee on Musculoskeletal Tumors Cooperative Study. *J Orthop Sci*, 13(4): 304-12, 2008

Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.:

Epithelioid sarcoma with muscle metastasis detected by positron emission tomography *World J Surg Oncol*, 6: 84-89, 2008

Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.:

Mutation analysis of the Gadd45 gene at exon 4 atypical fibroxanthoma. *BMC Dermatol*, 9: 1-6, 2009

Tanaka K, Iwamoto Y, et al.:

Soft-tissue Sarcomas in the Extremities: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0304 *Jpn J Clin Oncol*, in press

松田秀一, 岩本幸英: 四肢悪性軟部腫瘍
医学と薬学, 59(2): 151-157, 2008

岩本幸英: V. 骨・軟部腫瘍
整形外科, 59(7): 733-739, 2008

- 岩本幸英 (分担執筆)
骨腫瘍 小児整形外科の実際 pp242-249 南山堂
東京 2008
- 岩本幸英 (分担執筆)
軟部腫瘍 小児整形外科の実際 pp250-254 南山堂
東京 2008
- Ueda T, Araki N, et al.: Validation of radiographic response evaluation criteria of preoperative chemotherapy for bone and soft tissue sarcomas: Japanese Orthopaedic Association Committee on Musculoskeletal Tumors Cooperative Study. *J Orthop Sci*, 13(4): 304-12, 2008
- Ishiguro N, Araki N, et al.: Expression of cardiac ankyrin repeat protein, CARP, in malignant tumors: diagnostic use of CARP protein immunostaining in rhabdomyosarcoma. *Hum Pathol*, 39(11): 1673-1679, 2008
- Niimi R, Araki N, et al.: Usefulness of limb salvage surgery for bone and soft tissue sarcomas of the distal lower leg. *J Cancer Res Clin Oncol*, 134(10): 1087-95, 2008
- Hamada K, Araki N, et al.: FDG-PET evaluation of chondromyxoid fibroma of left ilium. *Clin Nucl Med*, 34(1): 15-7, 2009
- 荒木信人: 【他臓器癌の脊椎・脊髄への転移 その診断のコツと pitfall】疫学的考察ならびに診断のエッセンス 原発巣診断と各癌の特徴. *脊椎脊髄ジャーナル*, 21(7): 730-737, 2008
- 荒木信人: 【キーワードでカンタン理解 整形外科疾患の病態生理と術前術後ケア】腫瘍. *整形外科看護* 秋季増刊, 270-294, 2008
- 荒木信人: 悪性骨腫瘍切除後の再建法-放射線照射骨 *Arthritis*, 6(3): 18-27, 2008
- 南野勝彦, 荒木信人, 他: 腫瘍用人工膝関節全置換術後 8 年で部品交換を行った大腿骨遠位悪性骨腫瘍の 1 例. *整形外科*, 59(1): 50-54, 2008
- 上田孝文, 荒木信人, 他: 骨・軟部悪性腫瘍に対する集学的治療体系の進歩とその最前線. *日本整形外科学会雑誌*, 82(4): 255-70, 2008
- 高木麻里, 荒木信人, 他: 骨転移を有する肺癌患者に対する集学的治療の試み. *癌と化学療法*, 35(10): 1783-6, 2008
- 濱田健一郎, 荒木信人, 他: 膝蓋骨の合併切除を要する悪性軟部肉腫に対する手術療法. *中部整災誌*, 51(5): 845-6, 2008
- 木村勇人, 荒木信人, 他: 卵巣原発 primitive neuroectodermal tumor の 1 例. *診断病理*, 25(2): 129-31, 2008
- 川田豊, 荒木信人, 他: MRI 拡散強調像を施行したプロディ骨腫瘍の 1 例. *臨床放射線*, 53(8): 1029-33, 2008
- Katagiri H, Takahashi M, et al.: Osteosarcoma of the talus treated successfully with limb-sparing surgery. A case report. *J Bone Joint Surg Am*, 90(4): 869-874, 2008
- Mizumoto M, Takahashi M, et al.: Prognostic factors and a scoring system for survival after radiotherapy for metastases to the spinal column: a review of 544 patients at Shizuoka Cancer Center Hospital. *Cancer*, 113(10): 2816-2822, 2008
- 村田秀樹, 高橋満, 他: 股関節近傍の石灰化病変で腫瘍が疑われた偽痛結節の 1 例. *中部整災誌*, 51(1): 91-92, 2008
- 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): 389-95, 2008
- Nakayama R, Chuman H, et al.: Association of a missense single nucleotide polymorphism, Cys1367Arg of the WRN gene, with the risk of bone and soft tissue sarcomas in Japan. *Cancer Sci*, 99(2): 333-9, 2008
- 中馬広一: Current organ topic; 骨軟部腫瘍. *癌と化学療法*, 35(3): 406, 2008
- 中馬広一: (分担執筆)
がん看護 実践シリーズ 12 骨軟部腫瘍.

野村和宏・平出朝子(監修), 中馬広一・別府保男(編集) pp104-115, メジカルフレンド社, 2008

中馬広一: 外科手術のトピックス Cancer Treatment Navigator 中川和彦(編集) pp70-71, メディカルビュー社, 2008

Yamashita T, Hiruma T, et al.: Changes in physical function after palliative surgery for metastatic spinal tumor: association of the revised Tokuhashi score with neurologic recovery. Spine: 33(21): 2341-2346, 2008

Takenaka S, Ozaki T, 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

Takeda K, Ozaki T, et al.: Photodynamic therapy with ATX-S10.Na(II) inhibits synovial sarcoma cell growth. Clin Orthop Relat Res, 466(7): 1726-1733, 2008

佐々木剛, 尾崎敏文, 他:
シスプラチン投与後に低 Na 血症 (SIADH) をきたした骨肉腫の 4 症例.
中部整災誌, 51(1): 77-78, 2008

杉本佳久, 尾崎敏文, 他:
MRI において転移性脊椎腫瘍と鑑別を要した再生不良性の貧血の 1 例.
整形外科, 59(5): 489-496, 2008

杉原進介, 尾崎敏文, 他:
ダイナミック MRI による骨・軟部腫瘍の診断.
関節外科, 27(10 月増刊号): 158-168, 2008

国定俊之, 尾崎敏文, 他:
軟骨系骨腫瘍における悪性度評価 -タリウムシンチグラフィと DMSA シンチグラフィを用いて-. 関節外科, 27(10 月増刊号): 190-196, 2008

国定俊之, 尾崎敏文, 他:
骨腫瘍 気をつける MRI 所見. Monthly Book Orthopaedics, 21(9): 20-24, 2008

国定俊之, 尾崎敏文, 他:
類骨骨腫に対する経皮的 CT ガイド下ラジオ波焼灼術 (RFA) の治療経験.

中部整災誌, 51(5): 911-912, 2008

米田泰史, 尾崎敏文, 他:
胸椎原発 Ewing 肉腫の 2 例.
中部整災誌, 51(5): 1021-1022, 2008

佐々木剛, 尾崎敏文, 他:
無輸血治療を希望する骨肉腫患者の治療経験.
中部整災誌, 51(6): 1083-1084, 2008

雑賀建多, 尾崎敏文, 他:
股関節滑膜炎性軟骨腫症の 1 例.
Hip Joint, 34: 796-800, 2008

森本裕樹, 尾崎敏文, 他:
大腿に発生した desmoplastic fibroblastoma の 2 例の経験. 中部整災誌, 51(5): 851-852, 2008

杉原進介, 尾崎敏文, 他:
見逃さないための骨軟部腫瘍診断 ABC :
転移性骨腫瘍を見逃さないために.
Monthly Book Orthopaedics, 21(9): 75-82, 2008

Yamaguchi T, Tsuchiya H, et al.: Distinguishing benign notochordal cell tumors from vertebral chordoma. Skeletal Radiol, 37(4): 291-299, 2008

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, 2008

Yamauchi K, Tsuchiya H, et al.: Induction of cancer metastasis by cyclophosphamide pretreatment of host mice: an opposite effect of chemotherapy. Cancer Res, 68(2): 516-520, 2008

Hayashi K, Tsuchiya H, et al.: Functional outcome in patients with osteosarcoma around the knee joint treated by minimised surgery. Int Orthop, 32(1): 63-68, 2008

Kanazawa Y, Tsuchiya H, et al.: Down-regulation of plakoglobin in soft tissue sarcoma is associated with a higher risk of pulmonary metastasis. Anticancer Res, 28(2A): 655-664, 2008

- li S, Tsuchiya H, et al.: Identification of novel genes involved in the synergistic antitumor effect of caffeine in osteosarcoma cells using cDNA microarray. *Anticancer Res*, 28(2A): 645-653, 2008
- Karita M, Tsuchiya H, et al.: The antitumor effect of liposome-encapsulated cisplatin on rat osteosarcoma and its enhancement by caffeine. *Anticancer Res*, 28(3A): 1449-1457, 2008
- Tanzawa Y, Tsuchiya H, et al.: Histological examination of frozen autograft treated by liquid nitrogen removed 6 years after implantation. *J Orthop Sci*, 13(3): 259-264, 2008
- Tsuchiya H, et al.: Safety of external fixation during postoperative chemotherapy. *J Bone Joint Surg Br*, 90(7): 924-928, 2008
- Kawahara M, Tsuchiya H, et al.: Caffeine dose-dependently potentiates the antitumor effect of cisplatin on osteosarcomas. *Anticancer Res*, 28(3A): 1681-1685, 2008
- Ueda T, Tsuchiya H, et al.: Validation of radiographic response evaluation criteria of preoperative chemotherapy for bone and soft tissue sarcomas: Japanese Orthopaedic Association Committee on Musculoskeletal Tumors Cooperative Study. *J Orthop Sci*, 13(4): 304-312, 2008
- Nishida H, Tsuchiya H, et al.: Re-implantation of tumour tissue treated by cryotreatment with liquid nitrogen induces anti-tumour activity against murine osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br*, 90(9): 1249-1255, 2008
- 木村浩明, 土屋弘行, 他:
肺転移出現期別に見た骨肉腫肺転移症例の検討.
中部整災誌, 51(1): 47-48, 2008
- 武内章彦, 土屋弘行, 他:
骨延長術による骨腫瘍切除後の患肢機能温存手術の長期成績.
中部整災誌, 51(1): 69-70, 2008
- 西田英司, 土屋弘行, 他:
悪性骨腫瘍に対する液体窒素処理骨再建後の免疫増強の臨床学的検討.
中部整災誌, 51(1): 81-82, 2008
- 白井寿治, 土屋弘行, 他:
悪性腫瘍と鑑別を要する ischemic fasciitis. *中部整災誌*, 51(1): 87-88, 2008
- 武内章彦, 土屋弘行, 他:
単発性骨嚢腫に対するハイドロキシアパタイト製中空ピンを用いた小浸襲手術.
中部整災誌, 51(5): 907-908, 2008
- 高田宗知, 土屋弘行, 他:
骨盤腫瘍に対する液体窒素処理自家骨を用いた再建術の中期成績.
中部整災誌, 51(6): 1081-1082, 2008
- 高木泰孝, 土屋弘行, 他:
ノバリスによる定位放射線治療が有用であった頸椎ユーイング肉腫の1例.
中部整災誌, 51(1): 57-58, 2008
- 木村浩明, 土屋弘行, 他:
整形外科疾患の治療(2)腫瘍, 骨軟骨腫, 内軟骨腫, 孤立性骨嚢腫.
医学と薬学, 59(2): 137-142, 2008
- 土屋弘行:
挑む医療—進歩を実感に—
整形外科, 59(2): 120, 2008
- 土屋弘行, 他:
骨盤腫瘍に対する instrumented reconstruction. OS NOW Instruction No.6 Spinal Instrumentation—最良のQOL向上をめざしたコツ&トラブルシューティング, *Medical View*, pp164-176, 2008
- Hatano H, Morita T, et al.: Clinicopathological features of lipoma with gene fusions involving HMGA2. *Anticancer Res*, 28(1B): 535-538, 2008
- 望月友晴, 守田哲郎, 他:
膝周囲骨腫瘍に対する膝関節固定術の術後長期成績.
整形・災害外科, 51(9): 1183-1187, 2008
- Yoshida Y, et al.: Current state of extendable prostheses for the lower limb in Japan. *Surg Oncol*, 17(2): 65-71, 2008
- Yabe H, Morioka H, et al.: Overexpression of papillomavirus binding factor in Ewing's sarcoma family of tumors conferring poor prognosis. *Oncol Rep*, 19(1): 129-34, 2008
- Morii T, Morioka H, et al.: Curettage and allograft reconstruction for giant cell tumours. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 16(1): 75-9, 2008

- Nakayama R, Morioka H, et al.: Association of a missense single nucleotide polymorphism, Cys1367Arg of the WRN gene, with the risk of bone and soft tissue sarcomas in Japan. *Cancer Sci*, 99(2): 333-9, 2008
- Fujita N, Morioka H, et al.: Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for nucleus pulposus cells in the intervertebral disc. *Biochem Biophys Res Commun*, 372(2): 367-372, 2008
- Morii T, Morioka H, et al.: Clinical significance of magnetic resonance imaging in the preoperative differential diagnosis of calcifying aponeurotic fibroma. *J Orthop Sci*, 13(3): 180-186, 2008
- Horiuchi K, Morioka H, et al.: Growth suppression and apoptosis induction in synovial sarcoma cell lines by a novel NF-kappaB inhibitor, dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ). *Cancer Lett*, 272(2): 336-344, 2008
- 森岡秀夫, 他: 【整形外科疾患に対する最新画像診断】 MRI 悪性骨・軟部腫瘍に対する化学療法効果判定におけるDWIの有用性. *関節外科*, 27(増刊): 169-175, 2008
- 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): 271-8, 2008
- Matsumura T, Wada T, et al.: Advantage of FISH analysis using FKHR probes for an adjunct to diagnosis of rhabdomyosarcomas. *Virchows Arch*, 452(3): 251-8, 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*, 99(2): 368-75, 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): 129-34, 2008
- 塚原智英, 和田卓郎, 他: ペプチドワクチン療法. *整形外科*, 59(11): 1334, 2008
- 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): 124-30, 2008
- Fukiage K, Toguchida J, 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): 406-12, 2008
- Takenaka S, Toguchida J, 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
- Fukukawa C, Toguchida J, et al.: Radioimmunotherapy of human synovial sarcoma using a monoclonal antibody against FZD10. *Cancer Sci*, 99(2): 432-40, 2008
- Nakayama T, Toguchida J, et al.: Natural course of desmoid-type fibromatosis. *J Orthop Sci*, 13(1): 51-5, 2008
- Ishibe T, Toguchida J, et al.: Neuronal differentiation of synovial sarcoma and its therapeutic application. *Clin Orthop Relat Res*, 466(9): 2147-55, 2008
- Ueda T, Toguchida J, et al.: Validation of radiographic response evaluation criteria of preoperative chemotherapy for bone and soft tissue sarcomas: Japanese Orthopaedic Association Committee on Musculoskeletal Tumors Cooperative Study. *J Orthop Sci*, 13(4): 304-12, 2008
- Chen F, Toguchida J, et al.: Prognostic factors of pulmonary metastasectomy for osteosarcomas of the extremities. *Eur J Cardiothorac Surg*, 34(6): 1235-9, 2008
- Nakamura T, Matsumine A, et al.: A new limb salvage surgery in cases of high-grade soft tissue sarcoma using photodynamic surgery, followed by photo- and radiodynamic therapy with acridine orange. *J Surg Oncol*, 97(6): 523-8, 2008
- Hori K, Matsumine A, et al.: Asymptomatic disseminated carcinomatosis of bone marrow presenting

as hyperphosphatasia: report of a case.
Acta Gastroenterol Belg, 71(1): 271-4, 2008

Shintani K, Matsumine A, et al.: Decorin suppresses lung metastases of murine osteosarcoma.
Oncol Rep, 19(6): 1533-9, 2008

Nakamura T, Matsumine A, et al.: Foreign-body granulomas in the trunk and extremities may simulate malignant soft-tissue tumors: report of three cases.
Acta Radiol, 49(1): 80-3, 2008

Nakamura T, Matsumine A, et al.: Histiocytic osteolysis secondary to hyperbilirubinaemia: a case report.
J Orthop Surg (Hong Kong), 16(2): 263-6, 2008

Matsubara T, Matsumine A, et al.: Methylene blue in place of acridine orange as a photosensitizer in photodynamic therapy of osteosarcoma.
In Vivo, 22(3): 297-303, 2008

Niimi R, Matsumine A, et al.: Primary osteosarcoma of the lung: a case report and review of the literature.
Med Oncol, 25(2): 251-5, 2008

Takenaka S, Matsumine A, 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

Niimi R, Matsumine A, et al.: Usefulness of limb salvage surgery for bone and soft tissue sarcomas of the distal lower leg. J Cancer Res Clin Oncol, 134(10): 1087-95, 2008

Okuyama N, Matsumine A, et al.: Matrix metalloproteinase-1 is a crucial bone metastasis factor in a human breast cancer-derived highly invasive cell line.
Oncol Rep, 20(6): 1497-504, 2008

Matsubara T, Matsumine A, et al.: A new therapeutic modality involving acridine orange excitation by photon energy used during reduction surgery for rhabdomyosarcomas. Oncol Rep, 21(1): 89-94, 2009

Matsumine A, et al.: Differentiation between neurofibromas and malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1 evaluated by MRI.

J Cancer Res Clin Oncol, in press

Nakamura T, Matsumine A, et al.: Malignant melanoma with a rhabdoid phenotype exhibiting numerous solid tumor masses; A case report. Oncol Rep, in press

Nakamura T, Matsumine A, et al.: Lung radiofrequency ablation in patients with pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas: An initial experience. Cancer, in press

松峯昭彦, 他: 【整形外科疾患に対する最新画像診断】 シンチグラフィー 骨・軟部腫瘍診, 治療効果判定におけるタリウムシンチグラフィーの有用性. 関節外科, 27(10 月増刊号): 197-204, 2008

松峯昭彦, 他: Current Organ Topics 骨軟部腫瘍 悪性骨軟部腫瘍における Minimally Invasive Surgery の話題. 癌と化学療法, 35: 420-423, 2008

新谷健, 松峯昭彦, 他: 分子レベルからみた整形外科疾患 Decorin による骨肉腫の肺転移抑制. 整形・災害外科, 51: 372-373, 2008

村田耕一郎, 松峯昭彦, 他: 非定型的な画像所見を示した骨肉腫の2例. 中部整災誌, 51(1): 79-80, 2008

濱口貴彦, 松峯昭彦, 他: 足関節に発生した骨形成を伴う色素性絨毛結節性滑膜炎の1例. 中部整災誌, 51(3): 551-552, 2008

今西隆夫, 松峯昭彦, 他: Plexiform schwannoma の2例. 中部整災誌 51(5): 853-854, 2008

中村知樹, 松峯昭彦, 他: 【上肢の外科 最近の進歩】 上肢悪性腫瘍に対する手術の成績と問題点 上肢悪性腫瘍に対する治療の工夫. 別冊整形外科, No.54: 226-230, 2008

Yonemori K, Yokoyama R, 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): 389-95, 2008

Matono H, Yokoyama R, et al.: Correlation between beta-catenin widespread nuclear expression and matrix metalloproteinase-7 overexpression in sporadic desmoid tumors. Hum Pathol, 39(12): 1802-1808, 2008

- Iwai T, Abe S, et al.: A trapdoor procedure for chondroblastoma of the femoral head: a case report. Arch Orthop Trauma Surg, 128(8): 763-7, 2008
- Tsukahara T, Tatezaki S, et al.: Prognostic impact and immunogenicity of a novel osteosarcoma antigen, papillomavirus binding factor, in patients with osteosarcoma. Cancer Sci, 99(2): 368-375, 2008
- 木村健司, 館崎慎一郎, 他: 診断および治療に混乱した上腕骨遠位端病的骨折の1例. 整形外科, 59(4): 371-374, 2008
- Tajima T, Mochizuki K, et al.: CASE 1: 38-Year-Old Male, Chondrosarcoma of the Right Scapula. MODERN SURGICAL CHALLENGES FOR MUSCULOSKELETAL SARCOMA, 15: 2-15, 2008
- Ueda T, Mochizuki K, et al.: Validation of Radiographic Response Evaluation Criteria of Preoperative Chemotherapy for Bone and Soft-Tissue Sarcomas: Japanese Orthopaedic Association Committee on Musculoskeletal Tumors Cooperative Study. J Orthop Sci, 13(4): 304-312, 2008
- Morii T, Mochizuki K, et al.: Clinical significance of magnetic resonance imaging in the preoperative differential diagnosis of calcifying aponeurotic fibroma. J Orthop Sci, 13(3): 180-186, 2008
- Morii T, Mochizuki K, et al.: Perioperative D-dimer levels in patients with musculoskeletal tumors. The Open Orthopaedics Journal, 2: 130-132, 2008
- Morii T, Mochizuki K, et al.: Occult myofibroblastic sarcoma detected on FDG-PET performed for cancer screening. Ann Nucl Med, 22(9): 811-815, 2008
- Morii T, Mochizuki K, et al.: Reconstruction using vascularized tissue transplantation following resection of musculoskeletal sarcomas. Ann Plast Surg, in press
- Kishino T, Mochizuki K, et al.: Unusual sonographic appearance of synovial sarcoma arising from the anterior abdominal wall. J Clin Ultrasound, in press
- Morii T, Mochizuki K, et al.: Treatment of simple bone cyst by continuous decompression through a cannulated ceramic pin. J Orthop Surg, in press
- 藪並英夫, 望月一男, 他: 骨腫瘍と鑑別を要した慢性化膿性骨髓炎の3例. 東日本整災会誌, 20(1): 1-7, 2008
- 西川洋平, 望月一男, 他: 小児足関節に発生した滑膜性骨軟骨腫症の1例. 関東整災誌, 39(2): 66-71, 2008
- Hamada K, Yoshikawa H, et al.: 18F-FDG-PET of musculoskeletal tumors: a correlation with the expression of glucose transporter 1 and hexokinase II. Ann Nucl Med, 22(8): 699-705, 2008
- Niimi R, Yoshikawa H, et al.: Usefulness of limb salvage surgery for bone and soft tissue sarcomas of the distal lower leg. J Cancer Res Clin Oncol, 134(10): 1087-95, 2008
- Takenaka S, Yoshikawa H, 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
- Tamura D, Yoshikawa H, et al.: Cadherin-11- mediated interactions with bone marrow stromal/osteoblastic cells support selective colonization of breast cancer cells in bone. Int J Oncol, 33(1): 17-24, 2008
- Ueda T, Yoshikawa H, et al.: Validation of radiographic response evaluation criteria of preoperative chemotherapy for bone and soft tissue sarcomas: Japanese Orthopaedic Association Committee on Musculoskeletal Tumors Cooperative Study. J Orthop Sci, 13(4): 304-12, 2008
- Hamada, K, Yoshikawa H, et al.: 18F-FDG PET analysis of schwannoma: increase of SUVmax in the delayed scan is correlated with elevated VEGF/VPF expression in the tumors. Skeletal Radiol, 38(3): 261-6, 2009
- 上田孝文, 吉川秀樹, 他: 骨軟部悪性腫瘍に対する集学的治療体系の進歩とその最前線 日整会誌, 82(4): 255-270, 2008

名井陽, 吉川秀樹:

腫瘍による骨欠損に対する再生医療,
Clinical Calcium, 18(12): 1767-1773, 2008

Izawa N, Matsumoto S, et al.: A Japanese patient with Li-Fraumeni syndrome who had nine primary malignancies associated with a germline mutation of the p53 tumor-suppressor gene. Int J Clin Oncol, 13(1): 78-82, 2008

Machinami R, Matsumoto S, et al.:

Carcinosarcomatous malignancy, osteosarcoma and squamous cell carcinoma, in giant cell tumor of the right distal femur. Pathol Res Pract, 204(8): 583-8, 2008

齋藤亮, 松本誠一: 下肢への遊離組織移植における抗凝固療法, 日本マイクロサージャリー学会誌, 21(4): 380-387, 2008

2. 学会発表

Yamamoto S, Iwamoto Y, et al.:

Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) inhibits growth of chondrosarcoma cells via induction of apoptosis and autophagic cell death.

The 54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (Mar. 2-5, 2008, San Francisco, USA)

田仲和宏, 松田秀一, 岩本幸英, 他: 転移性骨腫瘍に対する手術療法(四肢) 第81回日本整形外科学会学術総会 (2008.5.22-25 札幌市)

芳田辰也, 松田秀一, 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の合併症と対策 第81回日本整形外科学会学術総会 (2008.5.22-25 札幌市)

Matsumoto Y, Iwamoto Y, et al.

Clinical outcome of osteoplastic laminoplasty for intraspinal tumors at thoracolumbar and lumbar spine 第81回日本整形外科学会学術総会 (2008.5.22-25 札幌市)

松本嘉寛, 岩本幸英, 他: 転移性脊椎腫瘍に対するFDG-PETの有用性 第69回西日本脊椎研究会 (2008.6.13 福岡市)

播谷勝三, 松田秀一, 岩本幸英, 他:

傍脊柱に発生した骨外性Ewing肉腫/primitive

neuroectodermal tumorの検討

第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

松浦傑, 岩本幸英, 他:

軟骨肉腫におけるADAM28発現に関する検討 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

中村幸之, 岩本幸英, 他: Ewing肉腫: EWS-Fli1

はユビキチンリガーゼであるSkp2の転写を促進する 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

田仲和宏, 岩本幸英:

Ewing肉腫に対する分子標的治療 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

松本嘉寛, 松田秀一, 岩本幸英, 他:

椎弓フックを使用した転移性頸椎腫瘍の手術成績 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

坂本昭夫, 岩本幸英, 他:

異型繊維黄色腫におけるGadd45Exon4遺伝子変異解析 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

的野浩士, 岩本幸英, 他:

デスモイドにおけるVEGFおよび血管新生との関連について 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

中敬彦, 岩本幸英, 他:

脊索腫における細胞周期異常 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

松田秀一, 岩本幸英, 他:

当科における骨巨細胞腫の治療成績—フェノール, エタノール処理の有用性— 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17-18 浜松市)

泉貞有, 岩本幸英, 他:

馬尾部に発生し髄膜播種・脳転移を来した脊髄

ependymoma の治療経験

第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松市)

芳田辰也, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
手指・足趾に発生した巨細胞修復性肉芽腫に対する
補助療法 (フェノール・エタノール) の検討
第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2008.7.17-18 浜松市)

小田義直, 岩本幸英, 他:
骨・軟部腫瘍の遺伝子診断
第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2008.10.23-24 京都市)

松本嘉寛, 岩本幸英, 他:
Ewing 肉腫に対する分子標的治療
第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2008.10.23-24 京都市)

李岩, 岩本幸英, 他:
EWS-Fli1 融合蛋白質は p53 と結合を介し DNA の損
傷の応答を制御する 第 67 回日本癌学会学術総会
(2008.10.28-30 名古屋市)

孝橋賢一, 岩本幸英, 他:
類上皮肉腫における INI1 遺伝子異常
第 67 回日本癌学会学術総会
(2008.10.28-30 名古屋市)

松本嘉寛, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
椎弓フックを使用した転移性頰椎腫瘍の手術成績
の検討 第 46 回日本癌治療学会総会
(2008.10.30-11.1 名古屋市)

高崎実, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
大腿骨近位部悪性腫瘍に対する腫瘍用人工関節の
術後成績 第 46 回日本癌治療学会総会
(2008.10.30-11.1 名古屋市)

行實公昭, 岩本幸英, 他:
脊髄 schwannomatosis の臨床的特徴について
第 116 回西日本整形・災害外科学会
(2008.11.29-30 宮崎市)

烏山和之, 岩本幸英, 他:
頸髄に発生した hemangiopericytoma の 2 例
第 116 回西日本整形・災害外科学会

(2008.11.29-30 宮崎市)

中村幸之, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
鼠径部軟部肉腫が疑われた有棘細胞癌・
センチネルリンパ節転移の一症例
第 116 回西日本整形・災害外科学会
(2008.11.29-30 宮崎市)

Hamada K, Araki N, et al.: Intercalary endoprosthesis
reconstruction for impending pathological fractures in
patients with femoral diaphyseal bone metastases. 7th
Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society(2008 北京)

王谷英達, 荒木信人, 他: 大腿骨近位部転移性骨腫
瘍に対する腫瘍用人工骨頭置換術の治療成績. 第
110 回中部日本整形外科災害外科学会
(2008/4/11 大津市)

藤本哲穂, 荒木信人, 他: Solitary Fibrous Tumor の
画像診断. 第 110 回中部日本整形外科災害外科学会
(2008/4/11 大津市)

濱田健一郎, 荒木信人, 他: 膝蓋骨の合併切除を要
する悪性軟部肉腫に対する手術療法. 第 110 回中部
日本整形外科災害外科学会(2008/4/11 大津市)

荒木信人: 治療ガイドライン策定に向けて. 第 81 回
日本整形外科学会(2008/5/22-25 札幌市)

橋本伸之, 荒木信人, 他: Myxoid/round cell
liposarcoma に対する化学療法施行例の検討. 第 81 回
日本整形外科学会 (2008/5/22-25 札幌市)

田宮大也, 荒木信人, 他: 上腕骨遠位部骨腫瘍に対
し腫瘍用人工肘関節を用いて再建した 2 例. 第 45 回
日本リハビリテーション学会 (2008/6/4-6/6 横浜市)

中紀文, 荒木信人, 他: 膝蓋靭帯周辺軟部肉腫広範
切除後自家照射骨・靭帯再建法. 第 41 回日整会骨・
軟部腫瘍学会 (2008/7/17-18 浜松市)

濱田健一郎, 荒木信人, 他: 脛骨遠位部骨腫瘍に対
する人工脛骨置換術. 第 41 回日整会骨・軟部腫瘍学会
(2008/7/17-18 浜松市)

橋本伸之, 荒木信人, 他: Kotz 下肢再建システム術
後 10 年経過症例の検討. 第 41 回日整会骨・軟部腫
瘍学会 (2008/7/17-18 浜松市)

田中太晶, 荒木信人, 他: 腫瘍用人工膝関節の大腿骨内ステム折損に対する再置換時の工夫 中空リナーの開発. 第 41 回日整会骨・軟部腫瘍学会 (2008/7/17-18 浜松市)

竹中聡, 荒木信人, 他: 滑膜肉腫における SS18-SSX の発現抑制実験. 第 41 回日整会骨・軟部腫瘍学会 (2008/7/17-18 浜松市)

荒木信人: 転移巣治療後長期無病生存例の検討. 第 41 回日整会骨・軟部腫瘍学会 (2008/7/17-18 浜松市)

中紀文, 荒木信人, 他: 骨・軟部腫瘍の治療 Future perspectives 骨・軟部腫瘍治療の新展開 SYT-SSX を標的とする滑膜肉腫(synovial sarcoma, SS)分子標的療法の可能性. 第 23 回 日本整形外科学会基礎学術集会 (2008/10/23-24 京都市)

竹中聡, 荒木信人, 他: ヒト滑膜肉腫における SS18-SSX の発現抑制効果の検討. 第 23 回 日本整形外科学会基礎学術集会 (2008/10/23-24 京都市)

中紀文, 荒木信人, 他: 滑膜肉腫は間葉系幹細胞から生じうる. 第 67 回日本癌学会総会(10/28 名古屋市)

中馬広一, 他: 再発骨・軟部腫瘍症例に対する緩和的化学療法についての後ろ向き研究 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.07 浜松)

川井章, 中馬広一, 他: 成人型軟部肉腫に対する ifosfamide(IFO)+etoposide(VP16)化学療法 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.07 浜松)

宮城光晴, 中馬広一, 他: 胸骨骨・軟部腫瘍に対する皮弁再建の治療成績 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.07 浜松)

武田健, 中馬広一, 他: 腫瘍切除後に brachytherapy を施行した軟部肉腫の治療成績 第 41 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.07 浜松)

中山ロバート, 中馬広一, 他: DNA 修復関連遺伝子の多型悪性骨・軟部腫瘍の易罹患性との関連 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.07 浜松)

末原義之, 中馬広一, 他: 骨肉腫の化学療法感受性予測マーカーの開発を目的としたプロテオミクスの検討 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.07 浜松)

末原義之, 中馬広一, 他: 消化管間質腫瘍(GISTs)の予後予測マーカーの開発を目的としたプロテオミクスの検討 第41回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2008.07 浜松)

末原義之, 中馬広一, 他: 骨・軟部腫瘍の予後・組織マーカーの開発を目的としたプロテオーム解析 日本整形外科学会基礎学術集会(2008.10 京都)

比留間徹, 他: 抗癌剤化学療法を施行した高齢軟部肉腫症例(60歳以上)の治療成績. 第 41 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17)

竹山昌伸, 比留間徹, 他: 滑膜肉腫の治療成績—化学療法の意義—. 第 41 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術総会 (2008.7.17)

日塔寛昇, 比留間徹, 他: 熱傷治療 26 年後に血管肉腫, 41 年後に悪性線維性組織球腫を発症した 1 例. 第 41 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会 (2008.7.17)

Kunisada T, Ozaki T, et al.: Perforator Flap for Reconstruction Following Resection of Bone and Soft Tissue Tumors. 75th American Academy of Orthopaedics Surgeons (AAOS). (2008.3.5-9)

Kunisada T, Ozaki T, et al.: Assessment of The Response of Osteosarcoma Patients to Preoperative Chemotherapy Using Thallium Scan. 21th EMSOS (European Musculo-Skeletal Oncology Society) Annul Meeting. (2008.5.14-16)