

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

ユーイング肉腫に対する分子標的治療の研究

研究分担者 西本 裕 岐阜大学医学部看護学科 教授

研究要旨 Ewing 肉腫の 85%以上に、染色体相互転座 t(11;22)(q24;q12)による融合遺伝子 EWS/Fli-1 の発現を認める。RNA 結合蛋白の EWS と Ets family 転写因子に属する Fli1 の融合によって生じる EWS/Fli-1 は強力な転写因子であり、腫瘍発生に深く関与している。すなわち EWS/Fli-1 はテロメララーゼ、ホスホリパーゼ D2 (PLD2)、血管内皮増殖因子 (VEGF)などを調節し腫瘍増殖を促進していると考えられている。今回、EWS/Fli-1 により発現が促進されているこれらの分子を標的とした治療の基礎的研究を行い、その有効性を示す知見を得た。

〈MEK/ERK 経路および PI3K/Akt 経路を標的とした分子標的治療〉

A. 研究目的

これまで多くの腫瘍細胞において、細胞内増殖シグナルである MEK/ERK 経路や PI3K/Akt 経路の活性化が報告されている。更に化学療法薬の使用により、高率にこれらのシグナル経路が活性化される。本研究では、EWS/Fli-1 が PLD2 を介して制御している細胞内情報伝達系の、MEK/ERK 経路および PI3K/Akt 経路を標的とした分子標的治療の可能性を探るため、各々の阻害剤 (U0126、LY294002) を投与した際の細胞のアクチノマイシン D (ActD) に対する感受性の変化を検証し、更にその効果をヌードマウスを用いた xenograft model で確認した。

B. 研究方法

- 1) EWS/Fli-1 を発現している Ewing 肉腫細胞株 TC-135 に ActD を投与し、その細胞死誘導効果を評価した。
- 2) ActD によって誘導される TC-135 の細胞死における caspase の関与を明らかにするため、caspase 活性を示す細胞を染色するとともに caspase 活性を測定した。また、caspase によって分解される PARP 蛋白をウェスタンブロット法にて観察した。
- 3) caspase の阻害剤である Z-VAD-FMK (100 μ M) を投与した際の、ActD によって誘導される caspase 3/7 活性、PARP 蛋白の分解および TC-135 の細胞死の変化を観察した。
- 4) EWS/Fli-1 に対する siRNA を TC-135 細胞へ導入して EWS/Fli-1 の発現を抑制した際の、ActD による PARP 蛋白の分解量をウェスタンブロット

法にて解析した。

- 5) 細胞内シグナル伝達系において ERK の上流に存在する MEK の阻害剤 U0126 (5 μ M)、もしくは Akt の上流に存在する PI3K の阻害剤 LY294002 (10 μ M) の存在下で TC-135 細胞に ActD を投与し、細胞の増殖抑制効果を検討した。さらに ERK および Akt のリン酸化と PARP 蛋白の分解量をウェスタンブロット法にて解析した。
- 6) TC-135 細胞をヌードマウスの皮下に接種し腫瘍を形成させ前述の薬剤の抗腫瘍効果を検討した。実験群を①vehicle (PBS) 群、②ActD (0.045mg/kg) 単独投与群、③ActD (0.225mg/kg) 単独投与群、④U0126 (4mg/kg) と LY294002 (20mg/kg) 併用投与群、⑤ActD (0.045mg/kg) と U0126 (4mg/kg) と LY294002 (20mg/kg) 併用投与群とし、薬剤を週 1 回腹腔内投与した。腫瘍サイズは $V = 0.5 \times$ 長径 \times 短径² とし、3 日に 1 回、4 週にわたって計測した。

C. 研究結果

- 1) Ewing 肉腫細胞株 TC-135 に対し、ActD はその濃度および作用時間依存性に細胞死を誘導した。
- 2) ActD を投与した細胞群で、caspase の活性を示す細胞の比率が優位に上昇していた。更に、死細胞中に占める caspase 活性陽性細胞の比率は 90%以上であり、ActD により誘導される細胞死のほとんどは caspase-dependent apoptosis であることが判明した。また、ActD はその濃度および作用時間依存性に TC-135 細胞の PARP 蛋白の分解と caspase 3/7 活性を誘導した。
- 3) Z-VAD-FMK によって、ActD により誘導される TC-135 細胞の caspase 3/7 活性や PARP 蛋白の分

解は有意に阻害された。しかしながら、ActD 投与に伴う細胞死を有意に救済することはできず、caspase 活性を示す細胞を有意に減少させることもできなかった。

- 4) EWS/Fli-1 siRNA は TC-135 細胞の EWS/Fli-1 蛋白の発現を有意に抑制し、その後投与された ActD による PARP 蛋白の分解を有意に促進させた。すなわち EWS/Fli-1 は、apoptosis に関与する様々な細胞死シグナルを抑制していることが判明した。
- 5) ActD は TC-135 細胞の ERK および Akt のリン酸化を促した。Akt のリン酸化は ActD 投与 3 時間後から開始し、ERK のリン酸化は投与 9 時間後より開始していた。ActD に U0126 や LY294002 を併用投与することで、TC-135 の細胞死誘導効率が上昇し、ActD 単独投与での IC50 が 18.91ng/ml だったのに対し、U0126 併用時は 5.79ng/ml、LY294002 併用時は 4.83ng/ml、U0126 および LY294002 併用時は 3.34ng/ml であった。ActD 単独投与に比し、LY294002 併用時には約 2 倍の PARP 蛋白が分解された。一方、U0126 併用による PARP 蛋白分解への影響はわずかであった。
- 6) ActD 投与群 (0.045mg/kg、0.225mg/kg とともに) は、vehicle 群に比し有意に腫瘍増大を抑制した。U0126 と LY294002 の併用投与は、ActD の腫瘍増大抑制作用を有意に増強した。

D. 考察

TC-135 細胞において Z-VAD-FMK が全ての caspase を阻害し得なかったことより、caspase 3/7 は ActD により誘導される TC-135 の細胞死に部分的に関与していると考えられた。また、TC-135 細胞において、PI3K/Akt 経路は細胞生存及び apoptosis 抑制の両者に関与しているが、MEK/ERK 経路は細胞生存に優位に関与していることが判明した。

E. 結論

Ewing 肉腫に対する ActD の抗腫瘍効果は、U0126 と LY294002 の併用投与により増強できることが示された。ユーイング肉腫の分子標的治療薬として、U0126 や LY294002 の有用性を示唆するものである。

〈血管内皮増殖因子 (VEGF) を標的とした分子標的治療〉

A. 研究目的

血管内皮増殖因子 (VEGF-A) は骨軟部肉腫の病的血管新生において重要な役割を演じており、Ewing 肉腫の約半数の症例でその発現が亢進している。しかしながら、この両者の関連については明確にされていない。本研究では、EWS/Fli-1 と VEGF-A との関連について明らかにした。さらに RNA 干渉を用いて VEGF-A の発現を抑制することにより、ヒト Ewing 肉腫の担癌マウスモデルにおいて腫瘍増大抑制効果が得られることを示した。

B. 研究方法

- 1) EWS/Fli-1 を発現する Ewing 肉腫細胞として A673、RD-ES、SK-ES1、TC135 を用い、EWS/Fli-1 を発現しない細胞として骨肉腫細胞 HOS を用いた。siRNA や遺伝子を導入した細胞の mRNA 量は realtime RT-PCR 法、タンパク質量はウエスタンブロット法および ELISA 法で測定した。
- 2) VEGF-A と EWS/Fli-1 を標的とした siRNA をそれぞれ化学合成し、A673 に導入して VEGF-A および EWS/Fli-1 の発現量を測定した。
- 3) EWS/Fli-1 発現プラスミドを HOS に導入して、EWS/Fli-1 と VEGF-A 発現量を測定した。
- 4) 種々の Ewing 肉腫細胞に VEGF-A を標的とした siRNA (siVEGF) を導入し、VEGF-A の発現量を測定した。
- 5) 3×10^6 個の A673 を免疫不全マウスの背部に皮下接種して担癌マウスを作製した。腫瘍体積が 50mm^3 に達した時点より、種々の濃度の siVEGF をアテロコラーゲンと混合し、週 1 回、合計 4 回腫瘍内注射して、腫瘍体積を経時的に測定した。
- 6) 治療開始後 28 日の時点で腫瘍を摘出し、組織内の VEGF-A 発現量を測定した。さらに組織切片を作成し、HE 染色、Azan 染色および、Ki-67、CD-31、 α -SMA に対する免疫染色を行った。

C. 研究結果

- 1) EWS/Fli-1 を発現する A673 細胞に EWS/Fli-1 の siRNA を導入すると、EWS/Fli-1 の mRNA およびタンパクの発現量が減少することを確認できたが、VEGF-A の発現量も低下することが明らかになった。一方で VEGF-A の siRNA を導入し VEGF-A の発現量が低下しても、EWS/Fli-1 の発現量には影響を与えなかった。

- 2) EWS/Fli-1 を発現しない骨肉腫細胞 HOS に EWS/Fli-1 を導入すると、VEGF-A の発現量が増加した。以上より細胞内シグナル伝達系において、EWS/Fli-1 は VEGF-A の上流に位置していることが示唆された。
- 3) 他の Ewing 肉腫細胞に siVEGF を導入すると、いずれの細胞においても VEGF-A の mRNA およびタンパクの発現量は平均して 90%以上抑制された。
- 4) 担癌マウスモデルにおいて siVEGF とアテロコラーゲンを混合して腫瘍内投与したところ、siVEGF の濃度依存性に腫瘍増大抑制効果が認められた。
- 5) 腫瘍内 VEGF-A の mRNA およびタンパクの発現量は濃度依存性に減少していた。
- 6) 摘出した腫瘍の HE 染色では、siVEGF 投与群で中心性壊死範囲が増大しており、Azan 染色では、siVEGF 投与群で著明な血管周囲の線維化が観察された。腫瘍細胞の増殖を反映する Ki-67 免疫染色では siVEGF 投与群と非投与群で差は見られなかった。血管内皮に対する抗体である CD-31 免疫染色では siVEGF 投与群で有意に血管内皮が減少しており、血管周皮細胞に対する抗体である α -SMA 免疫染色では、siVEGF 投与群で有意に周皮細胞が増生していた。以上より、siVEGF は細胞増殖能を直接制御するのではなく、腫瘍内血管周囲の形態変化をもたらす結果、腫瘍増殖を抑制することが示唆された。

D. 考察

本研究において、Ewing 肉腫の腫瘍化に大きく関与している EWS/Fli-1 と Ewing 肉腫の約半数で高発現している VEGF-A との関連を初めて明らかにした。また、汎用性の高い化学合成 siRNA と、すでに広く臨床応用されその安全性が確認されているアテロコラーゲンの混合物を腫瘍内投与することにより、著明な抗腫瘍効果が認められた。このデリバリーシステムは、他のウイルスベクターを用いる方法などと比較し、臨床応用する際の安全性が高く、有用な方法と考えられる。また、四肢に発生した腫瘍に対しては局所投与が可能であり、全身投与と比較して副反応の恐れが少なく、腫瘍内に高濃度の siRNA を投与できる可能性がある。

免疫組織学的検索では、血管内皮細胞の減少と血管周皮細胞の増生が著明に認められた。血管周皮細胞の増生は、VEGF-A に対する siRNA の効果を減弱させると報告されているが、本研究においては十分な抗腫瘍効果が得られた。

E. 結論

VEGF に対する siRNA を用いた分子標的治療は、Ewing 肉腫治療のひとつの選択肢となりうる可能性がある。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamamoto T, Ohno T, et al.:

Simultaneous inhibition of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase pathways augment the sensitivity to actinomycin D in Ewing sarcoma.

J Cancer Res Clin Oncol, 135(8):1125-36,2009

2. 学会発表

石丸大地, 西本裕, 他:

骨肉腫の化学療法に合併した食道狭窄の一例

第 113 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会 (2009.10.2-3 神戸)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中馬広一	転移性脊椎腫瘍による脊髄麻痺	日本臨床腫瘍学会	新臨床腫瘍学第2版	南江堂	東京	2009	797-800
松峯昭彦, 他	骨軟部腫瘍	入門腫瘍内科学編集委員会	入門腫瘍内科学	篠原出版新社	東京	2009	214-217
古田則行, 松本誠一, 他	骨・軟部腫瘍の画像所見と細胞診	平井康夫	クリエイティブサイトロロジー3 画像所見と細胞像	武藤化学株式会社	東京	2009	96-120

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.:	Mutation analysis of the Gadd45 gene at exon 4 atypical fibroxanthoma	BMC Dermatology	9	1-6	2009
Kohashi K, Iwamoto Y, et al.:	Infrequent SMARCB1/INI1 gene alteration in epithelioid sarcoma: a useful tool in distinguishing epithelioid sarcoma from malignant rhabdoid tumor.	Hum Pathol	40(3)	349-355	2009
Oda Y, Matsuda S, Iwamoto Y, et al.:	Chemokine receptor CXCR4 expression is correlated with VEGF expression and poor survival in soft-tissue sarcoma.	Int J Cancer	124(8)	1852-1859	2009
Naka T, Iwamoto Y, et al.:	Expression of c-MET, low-molecular-weight cytokeratin, matrix metalloproteinases-1 and -2 in spinal chordoma.	Histopathology	54(5)	607-613	2009
Tanaka K, Iwamoto Y, et al.:	Preoperative and postoperative chemotherapy with ifosfamide and adriamycin for adult high-grade soft-tissue sarcomas in the extremities: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0304.	Jpn J Clin Oncol	39(4)	271-273	2009
Iwamoto Y, et al.:	Multiinstitutional phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma (NECO study) in Japan: NECO-93J and NECO-95J.	J Orthop Sci	14(4)	397-404	2009
Yoshida T, Iwamoto Y, et al.:	Establishment of an animal model of a pasteurized bone graft, with a preliminary analysis of muscle coverage or FGF-2 administration to the graft.	J Orthop Surg Res	4	31-40	2009
Matsuura S, Iwamoto Y, et al.:	Overexpression of A disintegrin and metalloproteinase 28 is correlated with high histologic grade in conventional chondrosarcoma.	Hum Pathol	41(3)	343-351	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Li Y, <u>Iwamoto Y</u> , et al.:	Inhibition of the Transcriptional Function of p53 by EWS-Flil1 Chimeric Protein in Ewing Family Tumors	Cancer Letters		in press	2010
上田孝文, 岩本幸英, 他:	関節機能温存法—人工関節置換術か代替法か—	臨整外	44(6)	555-565	2009
岩本幸英, 他:	わが国における骨肉腫に対する術前補助化学療法その他施設共同第II相試験 (NECO study: NECO-93J, NECO-95J)	日整会誌	83(9)	623	2009
岩本幸英:	骨肉腫の治療成績	外保連ニュース	第13号	3-4	2010
Nishida Y, <u>Isu K</u> , et al.:	Osteosarcoma in the Elderly Over 60 Years: A Multicenter Study by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group.	J Surg Oncol	100(1)	48-54	2009
Iwamoto T, <u>Isu K</u> , et al.:	A Multi-institutional Study of Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma (NECO study) in Japan: NECO-93J and NECO-95J.	J Orthop Sci	14(4)	397-404	2009
井須和男:	北海道における骨肉腫化学療法の歴史と課題	北整災誌	51(1)	44-47	2009
Kubo T, <u>Araki N</u> , et al.:	Expression of HMGA2-LPP and LPP-HMGA2 fusion genes in lipoma.	Anticancer Res	29(6)	2357-2360	2009
Matsumine A, <u>Araki N</u> , et al.:	Differentiation between neurofibromas and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in neurofibromatosis 1 evaluated by MRI.	J Cancer Res Clin Oncol	135(7)	891-900	2009
Hamada K, <u>Araki N</u> , et al.:	FDG-PET evaluation of chondromyxoid fibroma of left ilium.	Clin Nucl Med	34(1)	15-17	2009
Yamaguchi U, <u>Chuman H</u> , et al.:	Functional genome screen for therapeutic targets of osteosarcoma.	Cancer Sci	100(12)	2268-2274	2009
中馬広一:	がん骨転移、脊髄麻痺に関するエビデンスと新しい知見	Jpn J Cancer Chemother	36(3)	389-393	2009
中馬広一:	骨転移	消化器外科	32(5)	968-972	2009
Tanaka M, <u>Ozaki T</u> , et al.:	Surgical Treatment of Metastatic Vertebral Tumors.	Acta Med Okayama	63(3)	145-150	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
佐々木剛, 尾崎敏文, 他:	大腿骨遠位部骨腫瘍に対する腫瘍用人工関節の治療成績	中部整災誌	52(2)	317-318	2009
沼本邦彦, 尾崎敏文, 他:	前腕部に発生した浸潤型軟部肉腫の3例	中四整会誌	21(1)	111-117	2009
国定俊之, 尾崎敏文, 他:	小児(15歳以下)Ewing肉腫/PNETの治療成績	中部整災誌	52(4)	839-840	2009
三宅由晃, 尾崎敏文, 他:	踵骨に発生した動脈瘤様骨嚢腫	中部整災誌	52(4)	971-972	2009
森本裕樹, 尾崎敏文, 他:	オーダーメイド人工骨幹を利用した腫瘍切除後の下肢長管骨骨幹部の再建	中部整災誌	52(4)	975-976	2009
Morii T, Morioka H, et al.:	Reconstruction modality based on the spare part concept for massive soft tissue defects following oncological hemipelvectomy.	J Orthop Sci	14(2)	192-197	2009
Kikuta K, Morioka H, et al.:	Nucleophosmin as a Candidate Prognostic Biomarker of Ewing's Sarcoma Revealed by Proteomics.	Clin Cancer Res	15(8)	2885-2894	2009
Horiuchi K, Morioka H, et al.:	Ectodomain shedding of FLT3 ligand is mediated by TNF-alpha converting enzyme.	J Immunol	182(12)	7408-7414	2009
Susa M, Morioka H, et al.:	Alendronate inhibits growth of high-grade chondrosarcoma cells.	Anticancer Res	29(6)	1879-1888	2009
森岡秀夫, 他:	【手の腫瘍性病変の診断と治療】 手の悪性骨・軟部腫瘍に対する治療方針	PEPARS	32	44-52	2009
池田達彦, 森岡秀夫, 他:	胸骨の一部を含む胸壁全層切除を行い titanium reconstruction による再建を行った2例	日呼外会誌	23(6)	861-865	2009
森岡秀夫:	専門医試験をめざす症例問題トレーニング 骨・軟部腫瘍	整形外科	60(10)	1115-1122	2009
Yoshida Y, et al.:	Clinical experience of novel interconnected porous hydroxyapatite ceramics for the revision of tumor prosthesis: a case report	World Journal of Surgical Oncology	7	76	2009
Tsukahara T, Wada T, et al.:	Scythe/BAT3 regulates apoptotic cell death induced by papillomavirus binding factor in human osteosarcoma.	Cancer Sci	100(1)	47-53	2009
Kaya M, Wada T, et al.:	The level of vascular endothelial growth factor as a predictor of a poor prognosis in osteosarcoma.	J Bone Joint Surg Br	91(6)	784-788	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Murase M, Wada T, et al.:	Side population cells have the characteristics of cancer stem-like cells/cancer-initiating cells in bone sarcomas.	Br J Cancer	101(8)	1425-1432	2009
加谷光規, 和田卓郎:	手の原発性悪性腫瘍の診断と治療	PEPARS	32	62-65	2009
柏隆史, 和田卓郎, 他:	骨 Paget 病に続発した二次性骨肉腫の一例	北海道整災外	51(1)	80-82	2009
瀧村浩介, 和田卓郎, 他:	手部に発生した蔓状線維組織球腫の一例	北海道整災外	51(1)	83-85	2009
Fukukawa C, Toguchida J, et al.:	Activation of the non-canonical Dvl-Rac1-JNK pathway by Frizzled homologue 10 in human synovial sarcoma.	Oncogene	28(8)	1110-1120	2009
Matsubara H, Toguchida J, et al.:	Involvement of ERK activation in human osteosarcoma cell resistance to the HDAC inhibitor FK228.	J Pharmacol Exp Ther	328(3)	839-48	2009
Nagayama S, Toguchida J, et al.:	Inverse correlation of the up-regulation of FZD10 expression and the activation of beta-catenin in synchronous colorectal tumors.	Cancer Sci	100(3)	405-412	2009
Katakura H, Toguchida J, et al.:	Mediastinal synovial sarcoma.	Thorac Cardiovasc Surg	57(3)	183-185	2009
Toguchida J, et al.:	Molecular genetics of sarcomas: Applications to diagnoses and therapy.	Cancer Sci	100(9)	1573-1580	2009
Okoshi K, Toguchida J, et al.:	A case report of pathologically complete response of a huge rectal cancer after systemic chemotherapy with mFOLFOX6.	Jpn J Clin Oncol	39(8)	528-533	2009
Morikawa H, Toguchida J, et al.:	A case of primary synovial sarcoma of the thorax with a variant SYT-SSX1 fusion transcript.	Ann Thorac Surg	88(1)	297-300	2009
Chen F, Toguchida J, et al.:	Repeat resection of pulmonary metastasis is beneficial for patients with osteosarcoma of the extremities.	Interact Cardiovasc Thorac Surg	9(4)	649-653	2009
Nakamura T, Matsumine A, et al.:	Malignant melanoma with a rhabdoid phenotype exhibiting numerous solid tumor masses; A case report .	Oncol Rep	21(4)	887-891	2009
Nakamura T, Matsumine A, et al.:	Lung radiofrequency ablation in patients with pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas: An initial experience.	Cancer	115(16)	3774-3781	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Araki K, Matsumine A, et al.:	Decorin suppresses bone metastasis in a breast cancer cell line.	Oncology	77(2)	92-99	2009
Naito Y, Matsumine A, et al.:	Lumbar metastasis of choriocarcinoma	Spine	34(15)	E538-43	2009
Nakamura T, Matsumine A, et al.:	Management of small pulmonary nodules in patients with sarcoma.	Clin Exp Metastasis	26(7)	713-718	2009
Akeda K, Matsumine A, et al.:	Three-dimensional alginate spheroid culture system of murine osteosarcoma.	Oncol Rep	22(5)	997-1003	2009
Niimi R, Matsumine A, et al.:	The expression of hDlg as a biomarker of outcome in malignant fibrous histiocytomas.	Oncol Rep	23(3)	631-638	2010
Niimi R, Matsumine A, et al.:	Epithelioid hemangioendothelioma after radiotherapy for congenital hemangioma: a case report.	Med Oncol		in press	2009
松峯昭彦, 他:	【骨軟部腫瘍診断のピットフォールー誤診とその要因ー】 骨・軟部腫瘍の生検診断のピットフォール	関節外科	28(2)	207-215	2009
濱口貴彦, 松峯昭彦, 他:	当院における小児骨肉腫の治療成績	中部整災誌	52(4)	837-838	2009
中村知樹, 松峯昭彦, 他:	急速な臨床経過を呈した多発性悪性黒色腫の1例	整形外科	60(12)	1277-1280	2009
中村知樹, 松峯昭彦, 他:	内転筋群発生の軟部肉腫における治療成績	整形外科	60(9)	951-955	2009
Oda Y, Yokoyama R, et al.:	Chemokine receptor CXCR4 expression is correlated with VEGF expression and poor survival in soft-tissue sarcoma.	Int J Cancer	124(8)	1852-1859	2009
横山良平:	骨悪性線維性組織球腫の臨床病理	臨床と病理	27(2)	132-136	2009
横山良平:	限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の外科治療	小児がん	46(3)	307-310	2009
森松克哉, 横山良平, 他:	Proximal type epithelioid sarcoma の1例	診断病理	26(4)	257-259	2009
Yonemoto T, Tatezaki S, et al.:	Recently intensified chemotherapy for high-grade osteosarcoma may affect fertility in long-term male survivors.	Anticancer Res	29(2)	763-767	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iwamoto Y, <u>Tatezaki S</u> , et al.:	Multiinstitutional phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma (NECO study) in Japan: NECO-93J and NECO-95J.	J Orthop Sci	14(4)	397-404	2009
Yonemoto T, <u>Tatezaki S</u> , et al.:	Psychosocial outcomes in long-term survivors of high-grade osteosarcoma: A Japanese single-center experience.	Anticancer Res	29(10)	4287-4290	2009
Morii T, <u>Mochizuki K</u> , et al.:	Soft tissue reconstruction using vascularized tissue transplantation following resection of musculoskeletal sarcoma: evaluation of oncologic and functional outcomes in 55 cases.	Ann Plast Surg	62(3)	252-257	2009
Morii T, <u>Mochizuki K</u> , et al.:	Continuous decompression using a cannulated ceramic pin for simple bone cysts.	J Orthop Surg (Hong Kong)	17(1)	62-66	2009
Kishino T, <u>Mochizuki K</u> , et al.:	Unusual sonographic appearance of synovial sarcoma arising from the anterior abdominal wall.	J Clin Ultrasound	37(4)	233-235	2009
Morii T, <u>Mochizuki K</u> , et al.:	Treatment outcome of enchondroma by simple curettage without augmentation.	J Orthop Sci	15(1)	112-117	2010
Tajima T, <u>Mochizuki K</u> , et al.:	Significance of LRP and PPAR- γ Expression in Lipomatous Soft Tissue Tumors.	The Open Orthopaedics Journal		in press	
Fujino T, <u>Mochizuki K</u> , et al.:	Sporadic osteogenesis imperfecta type V in an 11-year-old Japanese girl.	J Orthop Sci		in press	
森井健司, 望月一男:	見落としやすい整形外科疾患—診かた治しかたのコツ— —骨軟部悪性腫瘍—	Monthly book orthopaedics	22	121-127	2009
Hamada K, <u>Yoshikawa H</u> , et al.:	18F-FDG PET analysis of schwannoma: increase of SUVmax in the delayed scans correlated with elevated VEGF/VPF expression in the tumors.	Skeletal Radiol	38(3)	261-266	2009
Hamada K, <u>Yoshikawa H</u> , et al.:	Evaluation of chemotherapy response in osteosarcoma with FDG-PET.	Ann Nucl Med	23(1)	89-95	2009
Kubo T, <u>Yoshikawa H</u> , et al.:	Expression of HMGA2-LPP and LPP-HMGA2 fusion genes in lipoma: Identification of a novel type of LPP-HMGA2 transcript in four cases.	Anticancer Res	29(6)	2357-2360	2009
Morioka K, <u>Yoshikawa H</u> , et al.:	Orphan receptor tyrosine kinase ROR2 as a potential therapeutic target for osteosarcoma.	Cancer Sci	100(7)	1227-1233	2009
Tomimaru Y, <u>Yoshikawa H</u> , et al.:	Sclerosing epithelioid fibrosarcoma of the liver infiltrating the inferior vena cava.	World J Gastroenterol	15(33)	4204-4208	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
上田孝文, 吉川秀樹, 他:	骨肉腫に対する集学的治療体系の進歩と今後の治療戦略 —化学療法を中心に	小児がん	46(2)	175-180	2009
松本誠一:	骨肉腫 (巻頭言)	日本小児がん学会雑誌	46(2)	169	2009
下地尚, 松本誠一, 他:	インプラントと感染 1. 感染の状況 3) 腫瘍用インプラント	整形外科	60(8)	805-808	2009
小柳広高, 松本誠一, 他:	再発性軟部肉腫手術における安全な 切除縁	日整会誌	83(1)	22-27	2009
佐藤信吾, 松本誠一, 他:	仙骨骨巨細胞腫に対する動脈塞栓術	関節外科	28(6)	713-718	2009
松本誠一:	骨肉腫の手術療法	日本小児がん学会雑誌	46(2)	181-183	2009
Yamamoto T, Ohno T, et al.:	Simultaneous inhibition of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase pathways augment the sensitivity to actinomycin D in Ewing sarcoma.	J Cancer Res Clin Oncol	135(8)	1125-36	2009

