

第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

国定俊之, 尾崎敏文, 他:
臼蓋部切除が必要であった骨盤部骨・軟部肉腫の術後機能評価
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

長谷井嬢, 尾崎敏文, 他:
股関節に発生した滑膜骨軟骨腫症の治療成績
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

塩崎泰之, 尾崎敏文, 他:
転移性脊椎腫瘍に対する術前腫瘍塞栓術の有効性の検討
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

尾崎敏文:
小児の悪性骨・軟部腫瘍と鑑別を要する腫瘍類似疾患
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

森本裕樹, 尾崎敏文, 他:
脂肪肉腫の治療成績
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

佐々木剛, 尾崎敏文, 他:
OBP-405 の coxsackievirus-adenovirus receptor (CAR) 陰性の骨・軟部腫瘍への応用
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

国定俊之, 尾崎敏文, 他:
仙骨脊索腫: 1 施設での手術と重粒子線治療の比較検討
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

国定俊之, 尾崎敏文, 他:
骨・軟部腫瘍の診断と治療における融合遺伝子解析の有用性
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

金澤智子, 尾崎敏文, 他:
Subdeltoid approach が有用であった右肩に発生した軟部腫瘍
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

藤原智洋, 尾崎敏文, 他:
当科における滑膜肉腫の治療成績
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

尾崎敏文:
悪性骨腫瘍切除後の再建手術
第 59 回東日本整形災害外科学会
(2010.9.17-18 盛岡)

尾崎敏文:
骨・軟部腫瘍におけるこの 10 年の進歩と将来への展望
第 115 回中部日本整形外科災害外科学会
(2010.10.8-9 大阪)

国定俊之, 尾崎敏文, 他:
軟部腫瘍に対する良悪性診断: タリウムシンチの有用性と注意点
第 115 回中部日本整形外科災害外科学会
(2010.10.8-9 大阪)

岡田芳樹, 尾崎敏文, 他:
肩甲骨切除を伴った骨軟部肉腫 2 例の治療経験
第 115 回中部日本整形外科災害外科学会
(2010.10.8-9 大阪)

井谷智, 尾崎敏文, 他:
悪性末梢神経鞘腫瘍における microRNA-125b の発現と機能解析
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

佐々木剛, 尾崎敏文, 他:
テロメラゼ依存性腫瘍融解ウイルス製剤の骨・軟部腫瘍への応用
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

吉田晶, 尾崎敏文, 他:
分子生物学的手法を用いた脂肪腫と高分子型脂肪肉腫の鑑別の検討

第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

Hotta T, Morita T, et al.:
Accuracy and limitation of fine needle aspiration
cytology of soft tissue tumors
2011 Annual Meeting of the American Academy of
Orthopaedic Surgeons
(2011.2.15-19 San Diego, USA)

畠野宏史, 守田哲郎, 他:
腫瘍型人工膝関節で再建した大腿骨遠位部骨腫瘍
の中長期成績
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

畠野宏史, 守田哲郎, 他:
若年齢の野球投手に発生した弾性線維腫
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

堀田哲夫, 守田哲郎, 他:
仙骨脊索腫に対する手術療法の治療成績
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

畠野宏史, 守田哲郎, 他:
腓骨骨腫瘍
第 17 回東北地区骨軟部腫瘍研究会
(2010.10.2 秋田)

Morioka H, et al.:
Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Image (DWI)
In The Evaluation Of The Responses of Malignant Bone
And Soft Tissue Tumors To Chemotherapy
8th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting
(2010.2.24-27 Cebu, Philippines)

Nakayama R, Morioka H, et al.:
Survival after Surgical Treatment of Bone Metastasis
from Thyroid Cancer
8th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting
(2010.2.24-27 Cebu, Philippines)

Kobayashi E, Morioka H, et al.:
Reduced argininosuccinate synthetase is a predictive
biomarker for the development of pulmonary metastasis
in patients with osteosarcoma

8th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting
(2010.2.24-27 Cebu, Philippines)

Asano N, Morioka H, et al.:
Myxoid Liposarcoma with extrapulmonary metastatic
lesions
The Connective Tissue Oncology Society 16th Annual
Meeting (2010.11.11-13, Paris, France)

増田秀輔, 森岡秀夫, 他:
脛骨遠位に発生した淡明細胞軟骨肉腫の 1 例
第 50 回関東整形災害外科学会
(2010.3.19-20 東京)

有井大典, 森岡秀夫, 他:
上腕に発生した乳児型線維肉腫の 1 例
第 50 回関東整形災害外科学会
(2010.3.19-20 東京)

横山和孝, 森岡秀夫, 他:
上腕骨近位に発生した骨軟骨腫によって著明な肩
関節内旋制限を生じた 1 例
第 50 回関東整形災害外科学会
(2010.3.19-20 東京)

奥山訓子, 森岡秀夫, 他:
整形外科診察法習得における動画教材を収載した
携帯デジタルプレイヤーの有用性
第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

穴澤卯圭, 森岡秀夫, 他:
類骨骨腫に対する電気メスを用いた CT ガイド下経
皮的切除・焼灼術
第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

森岡秀夫, 他:
甲状腺癌骨転移に対する外科的治療
第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

鈴木禎寿, 森岡秀夫, 他:
骨・軟部腫瘍診療における病院間連携
第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

森岡秀夫,他:

悪性骨腫瘍に対する腫瘍用人工関節を用いた患肢温存手術の長期的問題

第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

永井勝也, 森岡秀夫,他:

四肢、体幹部の深部組織に発生した多発性平滑筋腫の 1 例

第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

鈴木禎寿, 森岡秀夫,他:

骨肉腫化学療法後の発熱性好中球減少症の検討

第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

保坂聖一, 森岡秀夫,他:

過去 10 年間に切断を行った骨肉腫の予後

第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

浅野尚文, 森岡秀夫,他:

大腿骨近位骨腫瘍に対する Kyocera limb salvage(KLS)システムを用いた再建

第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

鈴木禎寿, 森岡秀夫,他:

後腹膜肉腫の検討

第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

穴澤卯圭, 森岡秀夫,他:

骨・軟部胸壁腫瘍に対する胸壁切除および胸壁再建法の検討

第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

森岡秀夫,他:

骨盤部骨・軟部腫瘍に対する切除法と複合移植による再建法骨盤部巨大悪性骨・軟部腫瘍に対する切断肢からの複合組織移植を併用した片側骨盤離断術

第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

早乙女進一, 森岡秀夫,他:

骨のバイオマテリアルと医工連携 多孔質ハイドロキシアパタイト・コラーゲン複合体(HAp/Col)の開発と臨床応用

第 28 回日本骨代謝学会(2010.7.21-23 東京)

保坂聖一, 森岡秀夫,他:

腎細胞癌四肢骨転移の治療成績

第 59 回東日本整形災害外科学会
(2010.9.17-18 盛岡)

宮本健史, 森岡秀夫,他:

転写抑制因子 Blimp1-Bcl6 axis による破骨細胞分化および骨恒常性制御

第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

宮本裕也, 森岡秀夫,他:

IRAK4-p38 シグナルは implant failure の治療に対する分子標的である

第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

戸山芳昭, 森岡秀夫,他:

臨床につながる基礎研究の策定とその実践指導

五黄の寅シンポジウム 整形外科基礎研究の方向性と指導体制 基礎・臨床教室一体型研究体制の進め方、あり方

第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

吉田進二, 森岡秀夫,他:

脛骨血管拡張型骨肉腫の 1 例

第 21 回日本小児整形外科学会
(2010.11.26-27 徳島)

吉田行弘:

悪性骨軟部腫瘍の患肢再建法の最近の考え方
整形外科医会(2010.4 岩手)

吉田行弘, 他:

小児悪性骨腫瘍の集学的治療とその成績

第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

吉田行弘:

下肢における悪性骨軟部腫瘍の再建方法

第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

Tsukahara T, Wada T et al.:

Scythe/BAT3 regulates apoptotic cell death induced by the osteosarcoma antigen PBF in human osteosarcoma
16th Annual Meeting of the Connective Tissue Oncology Society (2010.11.11-13 Paris, French)

Kawaguchi S, Wada T et al.:

Clinical and immunologic responses of synovial sarcoma patients treated with SYT-SSX fusion gene-derived peptide vaccines
16th Annual Meeting of the Connective Tissue Oncology Society (2010.11.11-13 Paris, French)

川口哲, 和田卓郎 他:

SYT-SSX 転座融合遺伝子ペプチドを用いた滑膜肉腫患者への免疫療法臨床試験
第 69 回日本癌学会学術総会 (2010.9.22-24 大阪)

Toguchida J, et al.:

In vivo tumor forming-signature of human osteosarcoma cells revealed by genome-wide expression profiling
8th International Society for Stem Cell Research (2010.6.16-19 San Francisco, USA)

Tamaki S, Toguchida J, et al.:

Genetic and epigenetic regulation of synovial sarcoma-associated molecule, FZD10
The Connective Tissue Oncology Society 16th Annual Meeting (2010.11.11-13, Paris, France)

戸口田淳也:

肉腫の分子生物学
第 83 回日本整形外科学会学術総会 (2010.5.27-30 東京)

佐藤信吾, 戸口田淳也, 他:

iPS 細胞を用いた肉腫発生機構解析システムの構築
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2010.7.15-16 東京)

笠原崇, 戸口田淳也, 他:

網羅的発癌解析からの骨肉腫造腫瘍能の探索
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2010.7.15-16 東京)

戸口田淳也:

癌化と再生の接点としての組織幹細胞
第 69 回日本癌学会学術総会

(2010.9.22-24 大阪)

長山聡, 戸口田淳也, 他:

大腸癌進展における AFAP1L1 遺伝子の関与
第 69 回日本癌学会学術総会 (2010.9.22-24 大阪)

Chiba D, Hatori M, et al.:

Prediction of Pathological Fracture of the Femoral Shaft with osteolytic lesion using a CT-Based Nonlinear 3-Dimensional Finite Element Method-Estimation of Torsional Strength
The Orthopaedic Research Society 2011 Annual Meeting (2011.1.13-16 Long Beach, US)

Tanaka M, Hatori M, et al.:

The Induction of Myosin Heavy Chain in Myogenic Cells is regulated through Vitamin D Receptor Mediated Signal
The Orthopaedic Research Society 2011 Annual Meeting (2011.1.13-16 Long Beach, US)

田中正彦, 羽鳥正仁, 他:

1,25-Dihydroxy-vitamin D3 による C2C12 筋芽細胞の筋管細胞への分化はビタミン D レセプターを介したシグナル経路で調節される
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2010.10.14-15 京都)

千葉大介, 羽鳥正仁, 他:

大腿骨の回旋強度は溶骨性病変の拡大に伴って減少する
- 三次元有限要素法による病的骨折の予測-
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2010.10.14-15 京都)

Hori K, Matsumine A, et al.:

Clinical outcome of Mie Osteosarcoma Study Protocol (MOS protocol) in the treatment of osteosarcoma patient
8th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting (2010.2.24-27 Cebu, Philippines)

Matsumine A, et al.:

Clinical Outcomes with the KYOCERA Physio Hinge Total Knee System Type III after the Resection of a bone and soft tissue tumor of the Distal Part of the Femur: from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group

8th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting
(2010.2.24-27 Cebu, Philippines)

Niimi R, Matsumine A, et al.:

Usefulness of prosthetic limb salvage surgery for the
bone and soft tissue tumors around the knee

8th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting
(2010.2.24-27 Cebu, Philippines)

Nakamura T, Matsumine A, et al.:

Lung radiofrequency ablation in patients with lung
metastases from musculoskeletal sarcomas

8th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting
(2010.2.24-27 Cebu, Philippines)

Matsumine A:

Minimal invasive therapy for metastatic bone tumors
Symposium on Advanced Biotechnologies &
Instrumentations (2010.10.23-24 Shanghai, China)

Matsubara T, Matsumine A, et al.:

New therapeutic limb salvage surgery using acridine
orange in patients with high grade bone sarcoma
The Connective Tissue Oncology Society 16th Annual
Meeting (2010.11.11-13, Paris, France)

Matsumine A, et al.:

Novel hyperthermia for metastatic bone tumors with
magnetic materials
The Connective Tissue Oncology Society 16th Annual
Meeting (2010.11.11-13, Paris, France)

Nakamura T, Matsumine A, et al.:

Lung radiofrequency ablation in patients with lung
metastases from soft tissue sarcomas
The Connective Tissue Oncology Society 16th Annual
Meeting (2010.11.11-13, Paris, France)

Asanuma K, Matsumine A, et al.:

Inhibition of coagulation activity by warfarin
down-regulates lung metastasis
The Connective Tissue Oncology Society 16th Annual
Meeting (2010.11.11-13, Paris, France)

松峯昭彦, 他:

骨巨細胞腫の治療
第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

新美晃, 松峯昭彦, 他:

悪性骨軟部腫瘍の予後予測における血清可溶性 N-
カドヘリンの有用性について
第 114 回中部日本整形外科災害外科学会学術
集会(2010.4.9-10 名古屋)

濱口貴彦, 松峯昭彦, 他:

下肢悪性骨腫瘍に対する患肢温存術の治療成績の
検討
第 114 回中部日本整形外科災害外科学会学術
集会(2010.4.9-10 名古屋)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:

骨外性粘液型軟骨肉腫の治療成績
第 114 回中部日本整形外科災害外科学会学術
集会(2010.4.9-10 名古屋)

堀和一郎, 松峯昭彦, 他:

脳神経膠腫を合併した Ollier 病の 1 例
第 114 回中部日本整形外科災害外科学会学術
集会(2010.4.9-10 名古屋)

中川太郎, 松峯昭彦, 他:

骨肉腫治療後に発生したユーイング肉腫の 1 例
第 114 回中部日本整形外科災害外科学会学術
集会(2010.4.9-10 名古屋)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:

腫瘍用人工関節感染に対してリファンピシン併用
投与が奏功した 4 例
第 114 回中部日本整形外科災害外科学会学術
集会(2010.4.9-10 名古屋)

松峯昭彦, 他:

転移性骨腫瘍に対する新しい治療戦略ー体外交流
電磁場発生装置を用いた磁性体温熱療法ー
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

松峯昭彦, 他:

術後感染症に対する抗菌薬充填ハイドロキシアパ
タイトの有用性
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

濱口貴彦, 松峯昭彦, 他:

MOS レジメを用いた小児骨肉腫の治療成績
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2010.7.15-16 東京)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:
低悪性度骨・軟部腫瘍肺転移症例に対する新たな治療戦略ーラジオ波焼灼術の応用ー
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

中川太郎, 松峯昭彦, 他:
急激な経過をたどった乳腺葉状腫瘍骨盤転移の 1 例
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

三浦良浩, 松峯昭彦, 他:
Li-Fraumeni 症候群が疑われた、卵巣腫瘍合併骨肉腫の 1 例
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:
大腿骨遠位骨腫瘍に対する KLS システムの治療成績ー骨軟部肉腫治療研究会多施設共同研究ー
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

新美壘, 松峯昭彦, 他:
血清可溶性 N カドヘリンは悪性骨・軟部腫瘍の存在診断と予後予測に有用である
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

松原孝夫, 松峯昭彦, 他:
悪性骨軟部腫瘍における AO therapy と広範腫瘍切除術治療成績の比
第 2 回アクリジンオレンジ治療研究会
(2010.12.4 京都)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:
自己多血小板血漿ゲルの作成と成長因子解析ー整形外科手術への応用に向けてー
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

若林弘樹, 松峯昭彦, 他:
正所性に移植したマウス骨肉腫高肺転移株 LM8 は高率に肺転移を来す
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会

(2010.10.14-15 京都)

濱口貴彦, 松峯昭彦, 他:
TNF- α 阻害薬による乳癌の骨転移抑制効果
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

新美壘, 松峯昭彦, 他:
骨・軟部腫瘍における CD155 の発現についての検討
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

里中東彦, 松峯昭彦, 他:
アクリジンオレンジはマウス骨肉腫の肺転移を抑制する
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

中村知樹, 松峯昭彦, 他:
軟部肉腫における追加広範切除症例に対する MRI の有用性
第 115 回中部日本整形外科災害外科学会
(2010.10.8-9 大阪)

西村明展, 松峯昭彦, 他:
足部軟部肉腫の初期治療が予後に与える影響
第 115 回中部日本整形外科災害外科学会
(2010.10.8-9 大阪)

渥美覚, 松峯昭彦, 他:
肺転移に対してゲムシタピンが有効であった骨肉腫の 1 例
第 115 回中部日本整形外科災害外科学会
(2010.10.8-9 大阪)

松原孝夫, 松峯昭彦, 他:
骨肉腫・ユーイング肉腫に対するアクリジンオレンジ光線および放射線力学的療法の治療成績
第 115 回中部日本整形外科災害外科学会
(2010.10.8-9 大阪)

山口敏郎, 松峯昭彦, 他:
下腿骨軟部腫瘍術後の深部静脈血栓症の発生率
第 115 回中部日本整形外科災害外科学会
(2010.10.8-9 大阪)

浅沼邦洋, 松峯昭彦, 他:

当科における高齢者骨肉腫の予後規定因子の検討
第 115 回中部日本整形外科災害外科学会
(2010.10.8-9 大阪)

坂本昭夫, 横山良平, 他:

骨軟部悪性腫瘍との鑑別を要した、結節性結晶沈着症の 2 例
第 119 回西日本整形・災害外科学会
(2010.6.6 福岡)

土持兼信, 横山良平, 他:

当センターにおける骨巨細胞腫の治療成績
第 119 回西日本整形・災害外科学会
(2010.6.6 福岡)

横山良平, 他:

骨・軟部肉腫進行例に対するイリノテカンの有用性の検討
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

陳基明, 横山良平, 他:

限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第 II 相臨床試験: 日本ユーイング肉腫研究グループ
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

前川啓, 横山良平, 他:

初回手術より 7 年後に局所再発をきたした悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST) の 1 例
第 120 回西日本整形・災害外科学会
(2010.11.13 佐賀)

西田顕二郎, 横山良平, 他:

化学療法が著効した背部未分化型肉腫いわゆる悪性線維性組織球腫 (MFH) の肺転移、局所再発の 1 例
第 120 回西日本整形・災害外科学会
(2010.11.13 佐賀)

穂吉秀隆, 横山良平, 他:

初診時に骨または骨髄転移を認めた横紋筋肉腫の検討
第 52 回日本小児血液学会総会・第 26 回日本小児がん学会学術集会 (2010.12.17-19 大阪)

陳基明, 横山良平, 他:

限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第 II 相臨床試験 中間解析結果: JESS
第 52 回日本小児血液学会総会・第 26 回日本小児がん学会学術集会 (2010.12.17-19 大阪)

陳基明, 横山良平, 他:

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の確立
第 52 回日本小児血液学会総会・第 26 回日本小児がん学会学術集会 (2010.12.17-19 大阪)

玉山倍頭, 阿部哲士, 他:

大腿骨頸部病的骨折をきたし診断・治療に難渋した股関節内滑膜血管腫の一例
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

榎本雄介, 阿部哲士, 他:

Collagenous fibroma (Desmoplastic fibroblastoma) の画像所見
第 59 回東日本整形災害外科学会
(2010.9.17-18 盛岡)

米本司, 舘崎慎一郎, 他:

骨肉腫の長期生存者における就学, 就職結婚, 生殖能
第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

米本司, 舘崎慎一郎, 他:

骨肉腫に罹患した小児および若年成人における多重がん
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16, 東京)

米本司, 舘崎慎一郎, 他:

骨肉腫患者の社会復帰と将来への展望
第 16 回千葉県がんセンター例会 (2010.11.13, 千葉)

森井健, 望月一男, 他:

Molecular mechanism of drug resistance in osteosarcoma cell line against anti-tumor effect by zoledronate
第 8 回関東骨軟部基礎を語る会 (2010.4.10 東京)

森井健, 望月一男, 他:

Risk factors for venous thromboembolism in

management of patients with musculoskeletal tumor
第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

森井健司, 望月一男, 他:
膝関節周囲の腫瘍用人工関節感染例の検討
第 33 回日本骨・関節感染症学会 (2010.6.19 東京)

藤野 節, 望月一男, 他:
高齢者の肋骨原発軟骨芽細胞腫の 1 例
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

森井健, 望月一男, 他:
悪性骨・軟部腫瘍の手術における術中出血量の解析
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

田島 崇, 望月一男, 他:
悪性骨腫瘍の術後リハビリテーションに関する実
態調査
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

望月一男, 他:
広範切除術および腫瘍用人工関節置換術後のリハ
ビリテーション
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

森井健, 望月一男, 他:
骨肉腫におけるビスフォスフォネートの抗腫瘍効
果に対する耐性発現の分子機構の解析
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

Hashimoto N, Yoshikawa H, et al.:
A Phase I/II Study of Immunotherapy Targeting WT1
Peptide in Patients with Advanced/Metastatic Bone and
Soft-tissue Sarcomas
The Connective Tissue Oncology Society 16th Annual
Meeting (2010.11.11-13, Paris, France)

中紀文, 吉川秀樹, 他:
IL-6 産生性ヒト淡明細胞肉腫細胞株の樹立
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

Ae K, Matsumoto S et al.:
Safety surgical margin for musculoskeletal tumor
surgery
8th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting
(2010.2.24-27 Cebu, Philippines)

Tanizawa T, Matsumoto S et al.:
Clinical outcome of Synovial Sarcoma cases
8th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting
(2010.2.24-27 Cebu, Philippines)

Matsumoto S:
Long term Result of [In Situ Preperation]for Soft Tissue
Sarcoma
The 5th International Congress of Chinese Orthopaedic
Association (2010.11.11-14 Chengdu, China)

松本誠一:
日常診療で骨軟部腫瘍を見落とさないための工夫
熊谷市医師会整形外科医会学術講演会
(2010.4.15 埼玉)

松本誠一, 他:
悪性骨・軟部腫瘍術後の長期的な機能
第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

阿江啓介, 松本誠一, 他:
線維性骨異形成症の治療方針
第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

小林寛, 松本誠一, 他:
骨巨細胞腫の転移に対する至適経過観察法
第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

下地尚, 松本誠一, 他:
悪性軟部腫瘍における追加広範切除症例の臨床学
的検討
第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)

松本誠一:
骨軟部腫瘍の日常診療における落とし穴
第 23 回日本臨床整形外科学会学術集会
(2010.7.18-19 神奈川)

松本誠一 :

悪性腫瘍を見落とさないための工夫
第 59 回東日本整形災害外科学会
(2010.9.17-18 盛岡)

五木田茶舞, 松本誠一, 他 :

大腿骨・脛骨顆部骨腫瘍切除後の有茎膝蓋骨移植による関節形成術(Merled'Aubigne)の治療成績
第 59 回東日本整形災害外科学会
(2010.9.17-18 盛岡)

Ohno T, et al.:

Surgical outcome of giant cell tumor of bone
The 20th Japanese-Korean Combined Orthopaedic Symposium (2010.6.3-1 Kagoshima, Japan)

Ohno T, et al.:

Continuous intra-arterial infusion chemotherapy for osteosarcoma
9TH International Conference of The Asian Clinical Oncology Society (2010.8.25-27 Gifu, Japan)

Nagano A, Ohno T, et al.:

EWS/Fli-1 chimeric fusion gene upregulates vascular endothelial growth factor-A
9TH International Conference of The Asian Clinical Oncology Society (2010.8.25-27 Gifu, Japan)

Takigami I, Ohno T, et al.:

Synthetic siRNA targeting the breakpoint of EWS/Fli-1 inhibits growth of Ewing sarcoma xenografts in a mouse model
7th Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies (2010.10.16-20 Kyoto, Japan)

Nagano A, Ohno T, et al.:

EWS/Fli-1 chimeric fusion gene up-regulates vascular endothelial growth factor-A
7th Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies (2010.10.16-20 Kyoto, Japan)

Matsuhashi A, Ohno T, et al.:

JNJ-7706621, a dual inhibitor of cyclin-dependent kinases and Aurora kinases, suppresses cell growth, the spindle checkpoint, chromosome segregation, and cytokinesis
7th Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies (2010.10.16-20 Kyoto, Japan)

Ohno T:

Molecular targeting of EWS-fusion genes in Ewing's sarcoma, Workshop9 The prospects of the molecular targeted therapy for sarcoma
7th Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies (2010.10.16-20 Kyoto, Japan)

大野貴敏 他:

四肢骨巨細胞腫の治療成績
第 114 回中部日本整形外科災害外科学会
(2010.4.9-10 名古屋)

永野昭仁, 大野貴敏 他:

Ewing 肉腫に対する血管内皮増殖因子(VEGF)を標的とした siRNA の検討
第 114 回中部日本整形外科災害外科学会
(2010.4.9-10 名古屋)

松橋彩, 大野貴敏 他:

Aurora kinase 及び Cyclin dependent kinase 二重阻害剤の Ewing 肉腫細胞に対する抗腫瘍効果
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

瀧上伊織, 大野貴敏 他:

EWS/Fli-1 を標的とした合成 siRNA の抗腫瘍効果の検討
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

金森茂雄, 大野貴敏 他:

膝蓋骨に発生した骨巨細胞腫の 1 例
第 115 回中部日本整形外科災害外科学会
(2010.10.8-9 大阪)

瀧上伊織, 大野貴敏 他:

マウス Ewing 肉腫モデルにおける EWS/Fli-1 を標的とした合成 siRNA の効果の検討
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

松橋彩, 大野貴敏 他:

Aurora kinase 及び Cyclin dependent kinase 二重阻害剤の Ewing 肉腫細胞に対する抗腫瘍効果とそれに関わる分裂制御タンパクの解析
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

戸口田淳也

「肉腫予後判定因子及び移転阻害薬」出願中
(特願 2007-145827)

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

高悪性度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
研究分担者 松田 秀一 九州大学大学院医学研究院整形外科 准教授

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。四肢に発生す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して、ADM+IFO 併用術前術後化学療法の有効性と安全性を第 II 相試験により評価した。平成 22 年の 9 月に行なった主たる解析では、2 年無増悪生存割合 75.6%、5 年無増悪生存割合 65.3%、2 年全生存割合 91.4%、5 年全生存割合 81.8%と良好な成績が得られており、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、解析を行っていく予定である。また、転移の無い四肢発生の高悪性度骨肉腫に対し、MTX、ADM、CDDP の 3 剤による術前化学療法を行い、効果が不十分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臨床試験を開始した。

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。円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は証明されているが、非円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は未だ確立しておらず、手術による切除が治療の中心となっている。しかし、肺転移を高率に生じるため、手術単独による高悪性度軟部肉腫の 10 年生存率は約 35%と不良であり、全身的治療法としての有効な化学療法の確立が重要である。欧米における進行例に対する臨床試験では、アドリアマイシン(ADM)とイホマイド(IFO)の有効性が示されており、この 2 剤が非円形細胞軟部肉腫に対し最も効果的な薬剤と考えられる。一方、手術と併用する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 を含む補助化学療法の比較試験のメタアナリシスでは、IFO を含んでいない、薬剤強度が低いなどの問題点はあるものの、特に四肢発生例の予後を改善する可能性が示された。我が国においても、四肢原発の非円形細胞軟部肉腫の生命予後改善のために、手術と併用する有効な化学療法を確立することが重要である。しかし、我が国においては、軟部肉腫進行例に対する ADM+CPM+IFO の第 II 相試験が行われたのみであり、手術と組み合わせた補助化学療法の第 II 相試験が存在しておらず、第 III 相試験を行うための基盤が整っていない。また、我

が国においては EPI の肉腫に対する保険適応がない。そこで、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する補助化学療法の有効性と安全性を評価する第 II 相試験を計画し、薬剤としては現時点で最も効果が期待できる ADM+IFO 併用療法を用いることとした。プロトコル作成に当たっては Japan Clinical Oncology Group(JCOG)と綿密に協議を行い、科学的かつ倫理的に妥当な試験計画を立案した。我が国で最も活発に四肢軟部肉腫の治療にあたっている 26 施設を、JCOG 骨軟部腫瘍グループとして組織した。ADM+IFO を術前 3 コース、術後 2 コースの計 5 コース行い、その有効性を評価する予定とした。本研究によって、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。世界的にみても、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ている。

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」を中心に行な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。

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。

外科的切除術：

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。

エンドポイントと予定症例数：

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年後に主たる解析を行う。登録予定症例数は75例である。プロトコール治療全体の有効性の指標として、主たる解析時の2年無増悪生存割合が、手術単独例での術後2年無再発増悪生存割合の40%を15%上回55%程度が得られるかどうかを検討する。

骨肉腫術後補助化学療法における Ifosfamide 併用の効果に関するランダム化比較試験

研究形式：多施設共同第III相ランダム化比較試験。

プライマリエンドポイントはA、B群の無病生存期間、セカンダリエンドポイントはG群の無病生存期間、群ごとの無再発生存期間、群ごとの全生存期間、術前増悪割合、一次登録日を起算日とし全群を併合した全生存期間、有害事象、患肢機能

対象：1) 切除可能な上肢帯を含む上肢、下肢帯を含む下肢に発生した高悪性度骨肉腫、2)臨床病期がIIA、IIB、III、3) 高悪性度骨肉腫の既往がない、4)化学療法、放射線治療の既往がない、5) 明らかな家族性腫瘍の家族歴をもたない、6) 40 歳以下、7) Performance Status (ECOG)0-1、8) 主要臓器機能が保たれている。

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 (A 群・B 群)。割付調整因子は施設、T 因子、発生部位。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 (G 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。

A 群：AP2 コース、MTX 6 コース、ADM (90mg/m²) 2 コース

B 群：AP2 コース、MTX 4 コース、IFO (16g/m²) 6 コース

予定症例数：

登録期間 6 年、追跡期間 10 年、200 例を予定症例数とする。

(倫理面への配慮)

参加患者の安全性確保：適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 2) すべ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得る。未成年者の場合は親権者より文書で同意を得るとともに本人からのアセントも得る。
- 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、個人情報 (プライバシー) 保護を厳守する。

研究の第三者的監視：JCOG (Japan Clinical Oncology Group) は国立がん研究センターがん研究開発費指定研究 6 班 (20 指-1~6) を中心に、同計画研究班および厚生労働科学研究費がん臨床研究事業研究班、合計 33 研究班の任意の集合体であり、JCOG に所属する研究班は共同で、Peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究も、JCOG のプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努める。

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、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 8 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。平成 22 年の 9 月に登録終了後 2 年を経過し、主たる解析を行なった。主たる解析では、手術単独例での術後 2 年無再発生存割合 40% を 15% 上回る 55% 程度が得られるかどうかを検討する予定であったが、実際には 2 年無増悪生存割合は 75.6%、5 年無増悪生存割合は 65.3% と、予想をはるかに上回る好成绩が得られていた。全生存割合についても、2 年全生存割合は 91.4%、5 年全生存割合は 81.8% 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、解析を行っていく予定である。また、本研究の後継研究のプロトコルについての検討も開始した。

骨肉腫術後補助化学療法における Ifosfamide 併用の効果に関するランダム化比較試験

本プロトコルは JCOG プロトコル審査委員会の承認を得て (JCOG0905)、各施設の IRB 承認後、平成 22 年 2 月より順次症例の登録を開始した。平成 23 年 3 月末現在、24 例の登録が得られている。また、本年度においては 2 回の班会議を開催し、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、CRF 回収状況のチェック、CRF レビューを実施した。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 2 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。平成 23 年度以降も症例集積と定期モニタリングを実施していく予定である。

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、世界的に見ても、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。本研究においては、登録終了後より 2 年経過時に主たる解析を行い、2 年無増悪生存割合は 75.6%、5 年無増悪生存割合は 65.3%と、予想をはるかに上回る好成績が得られていた。全生存割合についても、2 年全生存割合は 91.4%、5 年全生存割合は 81.8%と、生命予後が改善される可能性が高いと予測される。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。世界的にみても、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、臨床試験を立案した。平成 22 年 1 月に JCOG によるプロトコール承認が得られ、平成 23 年 3 月末現在、24 例の登録が得られている。平成 23 年度以降も症例集積と定期モニタリングを実施していく予定である。

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症例登録を行い、平成 20 年 9 月で登録を終了した。平成 22 年の 9 月に主たる解析を行い、2 年無増悪生存割合は 75.6%、5 年無増悪生存割合は 65.3%と良好な成績が得られていた。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。

転移の無い四肢発生の高悪性度骨肉腫に対し、MTX、ADM、CDDP の 3 剤による術前化学療法を行い、効果が不十分である症例に術後補助化学療法として上記 3 剤に IFO を追加する上乘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臨床試験を開始した。平成 22 年 2 月より登録を開始し、現在まで 24 例の登録が得られている。

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

Kamura S, Iwamoto Y, et al.:

Basic fibroblast growth factor in the bone microenvironment enhances the cell motility and invasion of Ewing's sarcoma Family of tumors by activating the FGFR1-PI3K-Rac1 pathway
Br. J. Cancer, 103(3):370-81, 2010

Yanagisawa Y, Iwamoto Y, et al.:

Bone cancer induces a unique central sensitization through synaptic changes in a wide area of the spinal cord
Molecular Pain, 5;6:38, 2010

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

Clinical outcome following surgical intervention to a solitary bone cyst: emphasis on treatment by curettage and steroid injection
J Orthop Sci, 15(4):560-8, 2010

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):343-51, 2010

- Li Y, Iwamoto Y et al.:
Inhibition of the Transcriptional Function of p53 by EWS-Flt1 Chimeric Protein in Ewing Family Tumors
Cancer Letters, 294:57-65, 2010
- Kohashi K, Iwamoto Y, et al.:
Reduced expression of SMARCB1/INI1 protein in synovial sarcoma
Mod. Pathol, (23): 981-90, 2010
- Matsumoto Y, Matsuda S, Iwamoto Y, et al.:
Role of the VEGF-Flt-1-FAK pathway in the pathogenesis of osteoclastic bone destruction of giant cell tumors of bone
J Orthop Surg Res, 9;5(1):85, 2010
- Endo M, Matsuda S, Iwamoto Y, et al.:
Low-grade dedifferentiated liposarcoma of the neck: magnetic resonance imaging and pathological correlation
J Orthop Sci, 15(1):148-52, 2010
- Sakamoto A, Matsuda S, Iwamoto Y, et al.:
Lipoma at the deep part of the elbow leading to posterior interosseous nerve palsy and/or radial superficial nerve paresthesia
Journal of Hand Surgery(European Volume)
36:76-7, 2011
- 岩本幸英:
悪性骨腫瘍、整形外科専門医テキスト
南江堂、東京、365-72, 2010
- 坂本昭夫, 岩本幸英:
骨腫瘍
がん治療レクチャー・がん治療最前線
総合医学社、東京、1(1)147-52, 2010
- 松延知哉, 岩本幸英, 他:
融合遺伝子 EWS-FLI1 Ewing 肉腫の分子標的治療の可能性
整形外科, 61 巻 8 号, 727-31, 2010
- 松本嘉寛, 岩本幸英, 他:
進行骨肉腫例に対する second-line chemotherapy と新規薬剤療法の開発- 現状と展望
整形外科, 61 巻 8 号, 815-20, 2010
- 松田秀一, 岩本幸英, 他:
腫瘍用人工関節置換術後の深部感染に対する一期的再置換術
整形外科, 61 巻 8 号, 932-5, 2010
- 小田義直, 岩本幸英, 他:
生検標本による軟部肉腫の組織型・悪性度判定における病理診断の問題点
日整会誌, 84:1114-9, 2010
2. 学会発表
Iwamoto Y:
Recent advance in the treatment of bone and soft tissue sarcomas
The combined academic conference of 16th Asia-Pacific Orthopaedic Association (APOA) and the 59th Annual meeting of Taiwan Orthopaedic Association (TOA) (2010.11.4-7 Taipei, Taiwan)
- Okada Y, Iwamoto Y, et al.:
Y-box binding protein-1 regulates cell proliferation and associates with clinical prognosis of osteosarcoma
The Orthopaedic Research Society 2011 Annual Meeting (2011.1.13-16 Long Beach, US)
- Kamura S, Iwamoto Y, et al.:
Basic Fibroblast Growth Factor in the bone microenvironment enhances the cell motility and invasion of Ewing's sarcoma by activating the FGFR1-PI3K-Rac1 pathway
The Orthopaedic Research Society 2011 Annual Meeting (2011.1.13-16 Long Beach, US)
- 松本嘉寛, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
Y-box binding protein-1 の核内発現と骨肉腫治療成績との相関解析
第 83 回日本整形外科学会学術総会
(2010.5.27-30 東京)
- 孝橋賢一, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
滑膜肉腫における SMARCB1/INI1 蛋白発現
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

松本嘉寛, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
骨肉腫進行例に対する second-line chemotherapy の検討
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

播広谷勝三, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
部分的椎体合併切除を行った胸壁悪性骨・軟部腫瘍
の治療
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

嘉村聡志, 岩本幸英, 他:
Basic fibroblast growth factor による Ewing 肉腫細胞
の転移・浸潤能亢進メカニズムの解明
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

藤原稔史, 岩本幸英, 他:
Ewing 肉腫における tumor associated
macrophage(TAM)の役割
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

松浦傑, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
淡明細胞軟骨肉腫および軟骨芽細胞腫における形
質発現の検討
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

泉貞有, 岩本幸英, 他:
両手の指尖部のみに多発した tumoral calcinosis の 1
症例
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

芳田辰也, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
骨・軟部腫瘍切除後の膝・下腿皮膚欠損に対する有
茎皮弁による再建およびその限界
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

松田秀一, 岩本幸英, 他:
HMR system を用いた大腿骨遠位端置換術の中期成
績
第 43 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2010.7.15-16 東京)

嘉村聡志, 岩本幸英, 他:
Basic fibroblast growth factor による Ewing 肉腫細胞
の転移・浸潤能亢進メカニズムの解明
第 69 回日本癌学会学術総会
(2010.9.22-24 大阪)

遠藤誠, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
悪性末梢神経鞘腫瘍における p 14,15,16 不活性化と
予後との関連についての
包括的解析
第 69 回日本癌学会学術総会
(2010.9.22-24 大阪)

藤原稔史, 岩本幸英, 他:
ユーイング肉腫における腫瘍関連マクロファージ
の役割
第 69 回日本癌学会学術総会
(2010.9.22-24 大阪)

薛宇孝, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
軟部平滑筋肉腫における Akt/mTOR 経路の活性化
第 69 回日本癌学会学術総会
(2010.9.22-24 大阪)

岩本幸英:
悪性骨・軟部腫瘍の治療成績改善を目指して: 基礎
研究テーマの策定とその実績における指導
第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010.10.14-15 京都)

横田和也, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
脱分化型軟骨肉腫の治療成績
第 120 回西日本整形・災害外科学会学術集会
(2010.11.13-14 佐賀)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

悪性軟部腫瘍進行例に対する緩和的化学療法

研究分担者 井須 和男 北海道がんセンター整形外科 手術部長

研究要旨 悪性軟部腫瘍進行例に対して、DOX 単剤を first-line とし、IFO 単剤あるいは GEM+TXT を second-line とする緩和的化学療法をおこなった。治療開始後の生存期間は、6-172 週、平均 56 週であった。有害事象の軽減を主体におくことにより、QOL を維持した治療の継続が可能であった。

A. 研究目的

悪性軟部腫瘍に対する化学療法方の効果に関してはいまだに一致した評価が得られていない。切除不能あるいは遠隔転移を生じた悪性軟部腫瘍進行例に対する化学療法は、緩和的な治療の一環として QOL の改善、維持が主な目的となる。その観点から当科では有害事象の軽減、外来での実施可能性などを主体として治療を選択してきた。

B. 研究方法

対象は 2003 年 10 月から 2010 年 3 月までに当科での加療が開始され、緩和的化学療法を受けた悪性軟部腫瘍 24 例である。年齢は 27-82 歳(平均 56 歳)で、男性 14 例、女性 10 例である。病理診断は悪性線維性組織球腫 7 例、粘液型脂肪肉腫 6 例、平滑筋肉腫 4 例、悪性筋上皮腫 2 例、滑膜肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性顆粒細胞腫、淡明細胞肉腫、腎外ラドイド腫瘍がそれぞれ 1 例ずつである。原発部位は殿部・下肢 14 例、体幹 4 例、後腹膜 4 例、上肢 2 例である。診療録をもとに使用されたレジメン、緩和的化学療法開始からの生存期間について調査した。

(倫理面への配慮)

診療情報を研究に使用することについて個別に承諾を得た。

C. 研究結果

24 例中 21 例でドキソルビシン(DOX)単剤 60-75mg/m²の 3 週間毎投与が行われ、投与回数は 1-8 回(平均 4.9 回)であった。8 例でイホスファミド(IFO)単剤 10g/m²[5 日間投与]の 4 週間毎投与が行われ、投与回数は 1-7 回(平均 3.5 回)であった。ゲムシタビン(GEM)900mg/m²[day1,8]とドセタキセル(TXT)60mg/m²[day8]の 3 週間毎投与が 10 例に行われ、投与回数は 1-14 コース(平均 3.8 コース)であっ

た。その他、エピルピシン、パクリタキセル、パゾパニブ、mTOR 阻害剤などが用いられた。一つのレジメンで行われたのが 5 例あり、他は複数のレジメンで治療された。最終調査時に 15 例が腫瘍死、6 例が生存、3 例が追跡不能であった。死亡例の緩和的化学療法開始からの生存期間は 6-172 週(中間値 56 週)であった。

D. 考察

悪性軟部腫瘍進行例に対する緩和的化学療法で重要なこととして、有害事象が少なく、長期間継続できることがあげられる。当科では 2005 年以降、DOX 単剤を first-line とし、IFO 単剤あるいは GEM+TXT を second-line として用いている。海外の第 2 相試験ではパゾパニブやトラベクテジンが有望視されているが、当面は DOX 単剤、IFO 単剤、GEM+TXT の 3 レジメンが主体となると思われる。

E. 結論

悪性軟部腫瘍進行例に対する緩和的化学療法をおこなった。DOX 単剤を first-line とし、IFO 単剤あるいは GEM+TXT を second-line とすることで、有害事象を軽減し継続することが可能であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

滑膜肉腫の起源細胞探索とがん化機構の解明

研究分担者 荒木 信人 大阪府立成人病センター整形外科 部長

研究要旨 診断・治療に携わった滑膜肉腫患者の検体から2つの滑膜肉腫細胞株 YamatoSS と AskaSS を樹立し、その生物学的性質を解析した。両滑膜肉腫細胞株の基礎実験から、滑膜肉腫が多能性間葉系幹細胞に起源する幹細胞性疾患であり、特異的融合タンパク SS18-SSX が自己複製能や多分化能を変化させがん化に関与することを見出した。

A. 研究目的

肉腫は全身各所に発生し骨・筋肉・脂肪・血管など間葉系への分化を示す悪性腫瘍で、高頻度に遠隔転移を生じ手術以外に有効な治療法が乏しい予後不良な疾患群である。肉腫の約半数は白血病と同様に疾患特異的な染色体転座を有し、転座に起因する融合遺伝子が癌化過程に必須であるが、転座が起こる細胞（肉腫起源細胞）やがん化機構における融合遺伝子の役割はいまだ十分明らかにされていない。我々は大阪府立成人病センター倫理委員会の承認のもと、肉腫患者の informed consent を取得の上で、肉腫患者検体から滑膜肉腫・淡明細胞肉腫・ユイイング肉腫・粘液型脂肪肉腫など複数の染色体転座関連肉腫細胞株の樹立に成功している。樹立された2つの滑膜肉腫細胞株の融合遺伝子抑制実験を行い、滑膜肉腫の起源細胞を探索し、がん化機構の詳細な検討を行った。

B. 研究方法

対象は初診時肺転移を有する滑膜肉腫患者の手術材料から樹立した新規滑膜肉腫細胞株 YamatoSS と AskaSS である。得られた細胞株の形態、幹細胞関連遺伝子群の発現、足場非依存性コロニー形成能を観察し、ヌードマウス背部皮下移植実験を行った。さらに siRNA を用いた SS18-SSX silencing による形態変化、多分化能を調べた。

（倫理面への配慮）

細胞株樹立に用いた試料は、適切な手術説明と本人の同意の下、通常医療行為（手術等）の中で採取された試料の余剰分より提供されたものであり、個人情報とは連結可能匿名化した。

C. 研究結果

YamatoSS と AskaSS はいずれも通常条件では紡錘

状の形態をとって dish 表面に接着するが、20%FBS+DMEM、非接着性 dish では spheroid を形成し浮遊性となった。Oct4、Nanog など種々の幹細胞関連遺伝子を発現し、メチルセルロース中でコロニーを形成するとともにヌードマウス移植実験で腫瘍形成能が観察された。また、siRNA を用いた SS18-SSX 発現抑制によりいずれの細胞株も細胞形態が浮遊系から接着系に劇的に変化した（自己複製能の減弱）。間葉系分化実験において、両細胞株は骨・軟骨のみに分化可能であったが、SS18-SSX 発現抑制処理により、骨・軟骨に加えて脂肪・組織球への分化能を発揮した（多分化能の変向）。

D. 考察

YamatoSS と AskaSS はほぼ同等の生物学的性質を示した。SS18-SSX 発現抑制による形態変化から、SS18-SSX の signal が自己複製能を高めている可能性が示唆された。また、silencing により骨・軟骨・脂肪・マクロファージに分化することから、SS の起源細胞のひとつが間葉系、血液系の両者に分化可能な多能性間葉系幹細胞であると考えられた。SS18-SSX の signal は本来 SS の起源細胞が有している多分化能を変向し正常の分化過程を障害している可能性が示された。

E. 結論

滑膜肉腫の起源がある種の幹細胞であり、SS18-SSX 融合タンパクが自己複製能や多分化能を変化させ、がん化に関与することを示した。

F. 健康危険情報

該当なし