

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

難治性骨・軟部肉腫に対する重粒子線治療の検討

研究分担者 舘崎 慎一郎 千葉県がんセンター 医療局長

研究要旨 難治性骨・軟部肉腫のうち、今回は特に切除不能のユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)における重粒子線治療(CIRT)の有用性について検討した。1995年より当科で治療したESFTのうち切除不能例5例に対してCIRTを施行した。5例中3例は局所コントロールを得ており、3年局所制御率は53.5%で、2例の長期生存例も認めた。切除不能のESFTにおける局所治療としてのCIRTは、選択された症例には有用な治療法と考えられた。

A. 研究目的

難治性骨・軟部肉腫に対する重粒子線治療(CIRT)の有用性について検討することを目的に研究を行った。当科では、切除不能のユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)に対して、重粒子線治療(CIRT)を行ってきた。そこで今回は、特にESFTにおけるCIRTの有用性について検討した。

B. 研究方法

1995年より当科で治療したESFTのうち、切除不能の5例に対してCIRTを施行した。CIRTは放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院に依頼して施行した。内訳は男性3例、女性2例で、PBSCT施行時の年齢は平均18.2歳であった。2例が脊椎発生、3例が骨盤発生例であった。これらの局所制御率をKaplan-Meier法にて計算した。

CRTは、HIMACにより290MeV/n、350MeV/n、400MeV/nの炭素線イオンを発生させて照射に用いる。5mm厚のCTで3次元的にプランを作成し、clinical target volumeが照射量の90%になるように設定した。先に行われた臨床試験の結果から、70.4または73.6GyEの16分割照射で治療が行われた。

(倫理面への配慮)

後方視的な研究であり、対象患者から書面による同意はとっていない。しかし、研究を実行するにあたり対象患者の特定ができないように十分に配慮した。また、治療にあたっては、治療法の選択肢およびその利点欠点について患者に十分に説明し、患者自身が治療法を選択できるように配慮し、書面による同意を得て治療を行なった。

C. 研究結果

5例中3例で局所制御が得られたが、うち1例は2年後に肺転移を生じた。3年局所制御率は53.5%であった。局所再発を生じた2例を検討してみると、1例は照射範囲内の再発で、もう1例は照射範囲外の再発であった。2例の長期生存例を認めた。

D. 考察

骨軟部腫瘍領域におけるCIRTの安全性は既に報告されている。今回、切除不能ESFTに対するCIRTの3年局所制御率は53.5%であり、局所治療としてCIRTは一定の効果を認めた。しかし、CIRT後に2例の局所再発を経験しており、うち1例は照射に接する部位からの再発であった。高悪性度肉腫に対してCIRTを行う場合、広範切除縁に匹敵する十分な照射範囲の設定が必要であろう。

E. 結論

切除不能のESFTにおける重粒子線治療(CIRT)は、選択された症例には有用な治療法と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Imai R, Tatezaki S, et al.:

Effect of Carbon Ion Radiotherapy for Sacral Chordoma: Results of Phase I-II and Phase II Clinical Trials

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 77:1470-6, 2010

Iwata S, Tatezaki S, et al.:

Polycomb group molecule PHC3 regulates
polycomb complex composition and prognosis of
osteosarcoma

Cancer Sci, 101:1646-52, 2010

米本司, 館崎慎一郎, 他:

骨肉腫長期生存者の QOL
整形外科, 61: 927-31, 2010

2. 学会発表

米本司, 館崎慎一郎, 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, 館崎慎一郎, 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, 館崎慎一郎, 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)

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

骨軟部腫瘍患者における静脈血栓塞栓症発症の実態調査

研究分担者 望月 一男 杏林大学医学部整形外科 教授

研究要旨 当院の骨軟部腫瘍患者群の静脈血栓塞栓症発症の実態調査を行った。静脈血栓塞栓症の診断は、周術期あるいは化学療法中に D-dimer 値が 10 $\mu\text{g/ml}$ を超えた症例に対して Multidetector-row CT を適応することで行った。発生率は 299 例中 8 例 2.7% であった。全例へパリン投与および下大静脈(IVC)フィルターの留置により管理し致命的イベントは発生しなかった。腫瘍の大きさ、形成外科的再建、および化学療法の施行などが多変量解析における有意な危険因子となった。

A. 研究目的

骨軟部腫瘍を持つ患者は、複数の静脈血栓塞栓症発症のリスクを持つことが多いが、本患者群を母集団とした静脈血栓塞栓症に関する報告は少数である。骨軟部腫瘍の標準的加療を確立する上で同患者群の管理に際して医療安全性を確保は極めて重要であり、静脈血栓塞栓症発症の基礎データが必要であると考え、本研究を立案した。

B. 研究方法

当院で過去3年に治療した299例の骨軟部腫瘍患者を対象として、静脈血栓塞栓症の発生率、その臨床経過および発症の危険因子を解析した。静脈血栓塞栓症の診断は、周術期あるいは化学療法中に D-dimer 値が 10 $\mu\text{g/ml}$ を超えた症例に対して Multidetector-row CT を適応することで行った。
(倫理面への配慮)

非侵襲的な後ろ向き研究であるが、個人情報等の管理に際して施設 IRB の審査を受け承認を得た。

C. 研究結果

静脈血栓塞栓症の発生は8例(2.7%)に確認された。うち周術期に発生したものが6例、化学療法に関連して発生したものが2例であった。肺塞栓症は4例に確認された。静脈血栓塞栓症はすべてへパリン投与および下大静脈(IVC)フィルターの留置により管理し得た。今回の解析では静脈血栓塞栓症による死亡例はなかった(添付表1参照)。単変量解析では悪性例であること($p=0.003$)、化学療法の施行($p=0.004$)、形成外科的再建($p=0.006$)、腫瘍の大きさ($p=0.008$)、治療開始時の D-dimer 値が高値であること($p=0.03$)が静脈血栓塞栓症に関する有意な危険因子であった。このうち腫瘍の大きさ

($p=0.006$)、形成外科的再建($p=0.01$)、および化学療法の施行($p=0.02$)は多変量解析でも有意な危険因子となった(添付表2参照)。

D. 考察

骨軟部腫瘍患者の治療に際して、D-dimer 値と Multidetector-row CT による静脈血栓塞栓症のスクリーニングは致死性イベントの予防に有用であると思われた。静脈血栓塞栓症のハイリスク群に対しては今後前向き研究が考慮されるべきである。

E. 結論

本研究により骨軟部腫瘍を持つ患者の静脈血栓塞栓症発症の基礎データを得ることができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Morii T, Mochizuki K, et al.:

Treatment outcome of enchondroma by simple curettage without augmentation
J Orthop Sci 15:112-7, 2010

Tajima T, Mochizuki K, et al.:

Significance of LRP and PPAR-gamma Expression in Lipomatous Soft Tissue Tumors
Open Orthop, 4:48-55, 2010

Morii T, Mochizuki K, et al.:
Postoperative deep infection in tumor endoprosthesis
reconstruction around the knee
J Orthop Sci, 15(3): 331-9, 2010

Morii T, Mochizuki K, et al.:
Inhibition of Heat Shock Protein 27 Expression
Eliminates Drug Resistance of Osteosarcoma to
Zoledronic Acid
Anticancer Res, 30: 3565-72, 2010

Morii T, Mochizuki K, et al.:
Venous Thromboembolism in the Management of
Patients with Musculoskeletal Tumor
J Orthop Sci, 15:810-5, 2010

Fujino T, Mochizuki K, et al.:
Sporadic osteogenesis imperfecta type V in an
11-year-old Japanese girl
J Orthop Sci, 15:589-93, 2010

Imakiire N, Mochizuki K, et al.:
Malignant pigmented villonodular synovitis in the
knee -report of a case with rapid clinical progression-
Open Orthop J, 5:13-6, 2011

2. 学会発表

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)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

添付表 1.

Pt	Sex	Age	Histology	Site	Condition at diagnosis	PE	Proximal DVT	Distal DVT	Symptom
1	f	79	Osteosarcoma	Femur	Perioperative period	Detected	Not detected	Not detected	Dyspnea
2	f	62	MFH	Lower leg	Perioperative period	Not detected	Detected	Detected	None
3	f	58	Synovial sarcoma	Abdomen	Perioperative period	Detected	Detected	Detected	None
4	f	65	Low grade sarcoma (undefined)	Perineum	Perioperative period	Detected	Detected	Detected	None
5	m	64	MFH	Buttock	Chemotherapy	Not detected	Detected	Not detected	None
6	m	37	Simple bone cyst	Femur	Perioperative period	Detected	Not detected	Not detected	Dyspnea
7	f	53	Liposarcoma	Thigh	Perioperative period	Not detected	Detected	Not detected	None
8	m	16	Osteosarcoma	Femur	Chemotherapy	Not detected	Detected	Detected	None

添付表 2.

Variables		Case number or mean value		Univariate analysis	Multivariate analysis		
		VTE(-)	VTE(+)	p	95% confidence interval		p
Sex	Male	154	3	0.48			
	Female	137	5				
Age	(years old)	48±21.6	54.2±19.5	0.41			
Location	Upper extremity	88	0	0.11			
	Lower extremity/trunk	203	8				
Size	(mm)	53.5±42.8	111.1±79.9	0.008	-0.03	-0.005	0.006
Origin	Bone	115	3	0.99			
	Soft	175	5				
Malignancy	Benign	194	1	0.003	-1.02	1.87	0.71
	Malignant	97	7				
DD level	($\mu\text{g/ml}$)	0.68±1.25	0.89±0.75	0.03	-0.53	0.9	0.77
Pathological fracture	Yes	20	0	0.99			
	No	271	8				
Systemic dissemination	Yes	44	1	0.99			
	No	247	7				
Prosthesis reconstruction	Yes	17	2	0.09			
	No	274	6				
Plastic surgery	Yes	13	3	0.006	0.31	2.53	0.01
	No	278	5				
Systemic chemotherapy	Yes	11	3	0.004	0.22	2.29	0.02
	No	280	5				

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

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

研究分担者 吉川 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学(整形外科) 教授

研究要旨 Wilm's 腫瘍の原因遺伝子として同定された WT1 は、その後種々の癌腫において oncogenetic な役割を果たすことが示されてきた。肉腫においても約 8 割 (38 例中 30 例(79%)) の症例で高発現しており、発現量と悪性度の間には相関が見られることを明らかにしてきた。一方、正常組織では生殖器、腎、造血前駆細胞、中皮組織などにその発現は限られることから、これらの結果を理論的背景として、WT1 をがん関連抗原とした腫瘍特異的免疫療法の開発を進めてきた。本学の杉山らは、HLA 拘束性に細胞傷害性 T 細胞を誘導し WT1 発現癌細胞を特異的に傷害する WT1 ペプチドを用いた腫瘍ワクチン療法を開発した。本研究では、骨軟部悪性腫瘍に対する WT1 ペプチドワクチン療法の有効性・安全性を検証する。

A. 研究目的

骨・軟部悪性腫瘍（肉腫）に対する WT1 遺伝子産物を分子標的とした腫瘍特異的免疫療法の有効性・安全性を明らかにすること。

B. 研究方法

2004 年 1 月本学倫理委員会の承認を経て、既存の治療法が無効ないしは実施困難な進行期症例を対象として骨軟部悪性腫瘍に対する本特異的免疫療法の第 I/II 相臨床試験の登録を開始した。現在まで 69 例のエントリーがあり、このうち HLA-A2404 を有し腫瘍組織内での WT1 たんぱくの発現が免疫染色にて確認できるなどの適格条件を満たし WT1 ワクチン療法を実施しえた症例は 26 症例である。これらの症例について、有害事象を NCI-CTCAE ver.3.0 に基づいてモニタリングするとともに、経時的に画像評価を行い RECIST 基準に基づいて治療効果を評価した。

また目標症例数 30 例を目前に、免疫応答の有無について数例の検体を用いて preliminary に解析した。（倫理面への配慮）

本臨床試験参加の全患者に対しその概要を文書による説明を行った上で同意を得た。また臨床試験プロトコールは当院倫理委員会の審査・承認を受け、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）に基づき実施している。

C. 研究結果

引き続き症例登録に努め、新規登録 8 例を得たが実際にワクチン投与に至った症例はなかった。現在

までに WT1 ワクチン療法施行した症例は 26 例である。男 18 例、女 8 例、年齢 16-77 歳（平均 41.5 歳）、経過観察期間は 0.5-33 ヶ月（平均 4.7 ヶ月）。組織型では軟部肉腫が 18 例(MFH3 例、PNET・DSRCT・MPNST・横紋筋肉腫・明細胞肉腫・未分化肉腫各 2 例)、線維肉腫・脂肪肉腫・平滑筋肉腫各 1 例)、骨腫瘍が 8 例（軟骨肉腫 4 例、骨肉腫・Ewing 肉腫各 2 例）、評価対象病変の内訳は局所再発 13 病変、遠隔転移 19 病変で骨病変はなかった。

3 ヶ月間 12 回のプロトコール治療終了時の効果判定結果は SD9 例、PD14 例、中止 3 例であった。SD 症例はプロトコール治療終了後も継続投与が行われ、治療開始後 12, 14, 33 ヶ月にわたって SD を維持した症例を経験した。全症例の 6-month progression free survival (PFS)は 32%となり、このうち軟部腫瘍では 28%、骨腫瘍では 42%であった。本療法に伴う重篤な有害事象はこれまでのところ認めていない。

免疫応答解析では、SD を長期維持し臨床的に有用性が認められた症例では effector/memory subset の cytotoxic T cell が維持されていることが新たに明らかとなった。また SD 症例では遅発性過敏反応(DTH; delayed-type hypersensitivity)が陽性となる傾向が見られた。

D. 考察

6-month PFS は軟部腫瘍で 28%、骨腫瘍で 42%と、転移を有する進行期軟部肉腫および骨肉腫の Historical control 36%、41%とほぼ同等にとどまる結果であった。進行例が多く、臨床的に PR・CR を示

し WT1 ワクチン療法の有効性が明らかな症例は未だ経験していないが、比較的長期にわたって SD を維持した症例がみられること、および特異的 CTL の誘導が見られたことから、本ワクチン療法の **clinical benefit** が示唆されたと考えている。

目標症例数は 30 例であるが、症例数の増加により **historical control** を上回る成績を得るのは困難と考えられることからデータの報告と新規プロトコールの計画立案を進める必要がある。再発腫瘍切除後の術後投与における **progression free survival** を **end-point** とした臨床試験を進めるに当たり、十分なワクチン量を確保する必要があり、現在検討中である。

E. 結論

- 1) 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第 I/II 相臨床試験を継続施行した。
- 2) 現在まで、26 例の骨・軟部悪性腫瘍症例に対して WT1 ワクチン療法を施行し、SD9 例、PD14 例、中止 3 例であった CR・PR 症例はなかったが比較的長期にわたり SD を維持する症例を経験し、**clinical benefit** が示唆された。安全性に関しては、皮内投与局所の発赤・腫脹を除き、重篤な有害事象は見られなかった。

F. 健康危険情報

大阪大学において、WT1 ペプチドを用いた白血病・肺がん・乳がんに対する腫瘍特異的免疫療法の第 I 相臨床試験が実施され、副作用等を含めた臨床データが集積されたが、WT1 ペプチド投与に伴う重篤な副作用はとくに認められなかった。さらに今回の第 II 相臨床試験においても、現時点で重篤な副作用は認めていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hamada K, Yoshikawa H, et al.:

Chondrosarcoma of the hand: radiologic evaluation at early stage

European Journal of Surgery and Traumatology
20:233-5, 2010

Naka N, Yoshikawa H, et al.:

Synovial sarcoma is a stem cell malignancy
Stem Cells, 28:1119-31, 2010

Takenaka S, Yoshikawa H, et al.:

Downregulation of SS18-SSX1 expression in synovial sarcoma by small interfering RNA enhances the focal adhesion pathway and inhibits anchorage-independent growth in vitro and tumor growth in vivo

International Journal of Oncology, 36:823-31, 2010

Tamai N, Yoshikawa H, et al.:

Novel fully interconnected porous hydroxyapatite ceramic in surgical treatment of benign bone tumor
Journal of Orthopaedic Science, 15:560-8, 2010

Tamai N, Yoshikawa H, et al.:

Kaposiform hemangioendothelioma arising in the deltoid muscle without the Kasabach-Merritt phenomenon

Skeletal Radiology, 39:1043-6, 2010

吉川秀樹:

骨・軟部腫瘍診断のポイントとピットフォール
整形外科, 61:177-85, 2010

玉井宣行, 吉川秀樹, 他:

骨腫瘍に対する次世代人工骨を用いた骨再生医療、特集骨軟部腫瘍
整形外科, 61:873-80, 2010

吉川秀樹:

小児骨腫瘍の診断と治療
日整会誌, 84:1142-9, 2010

2. 学会発表

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)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

骨肉腫における新規診断・治療標的分子の探索
仙尾骨発生脊索腫の治療成績
血腫形成性肉腫の臨床病理学的検討
悪性骨軟部腫瘍術後の長期的な機能

研究分担者 松本 誠一 癌研究会有明病院整形外科 部長

研究要旨 網羅的遺伝子発現解析を通じて、骨肉腫の腫瘍マーカーや治療標的として応用しうる新規分子の同定を試みた

骨肉腫における新規診断・治療標的分子の探索

A. 研究目的

骨肉腫において、新規の腫瘍マーカーとなり得る分子の同定や新規薬剤の開発など、治療成績の向上につながる画期的な研究報告はない。これまでに我々は、約 10 年以上前から患者同意が得られた手術材料を凍結保存してきた。同時にマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を初めとした様々な分子生物学的アプローチに取り組んでいる。これまでに脂肪肉腫や軟骨肉腫などの悪性度や発育伸展に寄与していると考えられる遺伝子を同定してきた。

今回我々は、骨肉腫の診断や治療マーカーに応用できる分子、治療の標的となり得る分子の同定を本研究の目的とした。

B. 研究方法

研究対象は、癌研有明病院整形外科において治療が行われた骨肉腫 22 症例を対象とした。対象である 22 例の凍結保存されている切開生検材料を用いて、次に述べる網羅的遺伝子発現解析を行った。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切開生検材料から 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。

マイクロアレイによる解析から得られた遺伝子発現情報から、以下に述べるアプローチで遺伝子を選定した。

ステップ 1) 全症例中 10%以上の症例で、発現が亢進している遺伝子を選定。

ステップ 2) ステップ 1 から選定された遺伝子を対象に、TM topology predictor などの局在解析や文献的検索から細胞膜に局在していると推測される遺

伝子を選定。

（倫理面への配慮）

尚今回の研究に用いた症例全例に対して、手術材料の遺伝子発現解析研究利用、材料提供は自由意志であること、不参加の場合不利益はないこと、人権擁護の配慮などの説明を行っておりかつ同意が全例から得られた。また実際の研究に際しては全例匿名化を行い個人情報の保護に務めた。

C. 研究結果

22 症例全例のマイクロアレイ解析から得られた遺伝子発現情報に基づいたステップ 1) の解析から 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た。52 遺伝子の発現情報に基づいたステップ 2) の解析から、17 遺伝子が細胞膜に局在していると推測された。

D. 考察

骨肉腫において、診断に有用かつ治療モニターとして活用できる分子の同定や標的分子の同定は、治療成績など臨床的に重要であるだけでなく、個別化医療実現のための次世代診断・治療などへの応用につながることを期待できる。今回のステップ 1) の解析から得られた 52 遺伝子は、骨肉腫において発現が上昇している分子群であり、これら分子群は、診断用マーカーとなりうる可能性があると考えられる。さらにステップ 2) の解析から得られた 17 分子は、骨肉腫に高発現しかつ細胞膜に局在が予想される分子であり、治療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分子群に対して、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。

E. 結論

今回骨肉腫 22 症例のマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。マイクロアレイ実験から得られた遺伝子発現情報に基づいた解析から、診断に有用かつ治療の標的となるうる 17 遺伝子を同定した。

仙尾骨発生脊索腫の治療成績

A. 研究目的

仙尾骨部脊索腫に対する手術療法と重粒子線治療(CIT)を比較検討した。

(対象)

1975年から2009年までに加療した37例を対象とした。M1は2例である。

C. 研究結果

25例の手術例の局所再発は8例(33%)であった。手術症例の転帰は、CDF 7例、NED 1例、DOD 7例、DOOD(他因死) 6例、不明 3例。リニアック単独3例中、1例は他因死、他2例は短期でフォロー中断となった。CIT例の経過観察期間は短い再発1例であった。

D. 考察

CITの短期治療成績は良好であり、現在の第1選択と考える。

血腫形成性肉腫の臨床病理学的検討

A. 研究目的

通常肉腫は、充実性であるが、ほとんどが血腫を形成しており、壁の一部に腫瘍細胞が存在する肉腫がある。そのような肉腫を血腫形成性肉腫と呼ぶと、それらは、針生検にて診断がつきにくいという特徴を有している。自験の血腫形成性肉腫の診断と治療について検討を加えた。

(症例)

1984年から2006年に治療した軟部肉腫784例中14例1.8%を対象とした。

C. 研究結果

画像所見：MRIを行った10例では、小結節も含めれば、全例で血腫の一部に結節性病変が描出され

た。針生検を行った11例での正診率は、21.4%であった。針生検で診断がつかなかった例では、切開生検あるいは摘出生検にて診断をつけた。摘出生検後は追加広範切除を行った。切除縁は、wide1が1例、wide2以上が13例であった。再発率は14%であり、再発率は通常肉腫に比較して若干高かった。2年生存率は50%と不良であり、肺転移巣が易出血性であるが予後不良の一因であった。

悪性骨軟部腫瘍術後の長期的な機能

A. 研究目的

軟部肉腫および上腕骨近位病変例に限定し、長期的な機能について検討を加えた。

B. 研究方法

1977年から2000年12月までにすでに手術を行った悪性骨軟部肉腫1115件をもとに代表的な部位の術後機能について検討を加えた。

軟部肉腫では、長期経過観察で機能を悪化させる要因は、浮腫、拘縮、骨折、血管閉塞であることから、放射線治療後の経過と血管移植後の血管保存について検討した。

C. 研究結果

1. 上腕骨近位病変

症例は17例であった。①肩関節固定術：6例に行った。検討可能であった5例についてみると、術後2年以内の合併症として、偽関節手術3例、皮弁移植1例があり、晩期合併症でも、疲労骨折や金属疲労によるプレート折損があった。本法の利点としては、肩甲骨の動きで肩外転が可能なことであり、肘以下の機能が保たれる。一方、欠点としては、胸部CT撮影時の金属アーチファクト、骨および金属の疲労骨折が見られた。②パストゥール法処理骨(P法骨)：5例に行った。検討可能であった2例についてみると、ともに時間とともに、骨吸収が生じ、1例では、人工骨頭置換を必要とした。③血管柄付き腓骨移植のつりさげ：1990年以降に行った5例中、4例が経過観察可能である。成人例に対する栄養血管が腓骨動静脈の方式が2例であった。他2例は、小児に対する栄養血管が前脛骨動静脈の成長軟骨付きであり、11才と12才の例に用い、最大8cmの成長が得られたため、脚長差補正に有用であった。血管柄付き腓骨移植は手術時間がかかり、健常部から採取するという欠点がある。そのため、人工骨頭が入らず、脚長差が問題となる小児例が良い適応である。成人例においては、⑤に述べる方法が非浸襲的で機能的にすぐれている。現在成人に対し、血管

柄付き腓骨移植は、人工骨頭置換術後の感染例が良い適応を思われる。④人工骨頭：今回検討できたのは2例であった。当時は、骨頭を残存する肩甲骨に固定する方法が不十分であったため、骨頭が下方へ亜脱臼し不安定となった。そのため、肘の安定した屈曲が不能であった。⑤現行法：現在、成人例に対しては、人工骨頭とメッシュ吹き流し法を用いている。これは、人工骨頭をメッシュ(polypropylene monofilament kitted mesh)で広範囲に巻き、残りに切れ目を入れて吹き流し様にして、肩峰を通して巻く方法である。これは軟部に縫合する方法に比較して骨に直接結びつけられるので、強固な固定が得られる。

2. 脛骨近位病変

40例に手術を行った。再建術式は、切断が10例、1983年から始めた人工膝関節置換が23例、自家骨のみによる再建が2例、1991年から1996年の間に行ったP法骨移植が5例である。P法骨移植についてみると、腫瘍死2例、感染切断1例、P法骨を部分的に残した人工膝関節置換1例、偽関節手術後機能良好1例という結果であった。機能良好例は、inlay graft例であり、正常骨との接触面積が広いことがP法骨の吸収を防いでいた。

人工膝関節置換術後の経過は、腫瘍死12例、感染など合併症による切断5例、患肢温存生存例が6例(23%)という結果であった。これら6例の膝再建法は、症例1,2が通常法、症例3-6は膝関節面と頭側に移動するKJPS(knee joint proximal setting)法であり、これらの機能は、以下のごとくである。症例1：ゆるみが顕著で再置換待ち。症例2：再置換後、膝可動域0/80、膝伸展力0。症例3：膝可動域0/30。膝伸展力4+。症例4：膝可動域0/90、膝伸展力4+。症例5：膝可動域0/135、膝伸展力4+。すなわち、KJPS法では、筋力は十分であるが、膝関節可動域に症例間でのばらつきがあった。

現行法は、上腕骨同様吹き流し法である。脛骨に広くメッシュを巻き、メッシュに切れ目を入れて吹き流しを作り、その一本を膝蓋骨に通して他の1本としばり強固な固定を得る。本法では筋力は、4であり、KJPSに比較するとやや落ちるが、可動域は90度以上であり、症例によるばらつきが少なかった。

3. 軟部肉腫

477例を対象とした。主な組織型は、悪性線維性組織球腫：122例、脂肪肉腫：93例、滑膜肉腫：38例などである。

放射線治療を併用したのは、102例であり、102例中でさらにIn Situ Preparation法(ISP)を行ったのは、11例であった。一方放射線治療を非併用375例中で

ISPを行ったのは、22例であった。各郡の術後再発率についてみると、放射線併用群では、16%であり、放射線非併用群では12%であった。この場合の再発とは、広義の再発であり、腫瘍が発生した患肢に術後病巣が生じた場合には、すべて再発としており、リンパ節転移やスキップ転移も含まれている。照射後の合併症についてみると、5年以内の動脈閉塞が2例に見られた。手術と放射線照射を行い10年以上経過観察した20例についてみると、6例に骨壊死や皮膚障害などの長期間治療を必要とする合併症があり、1例が切断となり、4例に関節拘縮が生じた。

血管移植後の長期成績についてみると、10年以上経過観察可能であった7例では、4例に動脈閉塞が見られた。これら4例の内訳は、人工血管移植3例、健側伏在静脈移植が1例である。血管閉塞例では、間歇性跛行のため、投薬を必要としている。

一方、放射線治療を行わず、血管移植を行っていない例においては、術後長期に経過観察しても加齢変化以上に機能が低下する例はなかった。

D. 考察

上腕骨近位病巣の術後機能

上腕骨近位の再建法では、関節固定術、人工骨頭、腓骨のつり下げがある。関節固定術では、プレートが皮膚に当たり、皮膚障害を起こすことがある。そのような場合には、広背筋皮弁が被覆することになるが、欠損が短ければ、肩甲骨を有茎で用いる方法がある。欠損が長ければ、成人であれば腓骨動静脈で栄養される腓骨骨幹部を用いる。長期間の経過観察で分かったことは、金属疲労による骨折を生じることである。小児で脚長差が予想される場合には、成長軟骨付きの腓骨移植で二頭筋腱を用いてつり下げる。栄養動脈は、前脛骨動静脈となるが、採取部位では、腓骨神経を障害しないように細心の注意が必要である。人工骨頭は、求心位を保つことが必須である。成書では、Dacron aortic graftを用いて、肩峰に縫合する方法が記載されているが、全周に渡って縫合する方法に比較して、我々の吹き流し法は、簡便で強固である。また、関節外切除を行い肩峰が無い例においても肩鎖関節が保存されていれば強固な固定が得られる。

脛骨近位病巣の術後機能

KJPSは、関節面そのものを近位にずらし、脛骨component近位に膝蓋骨を固定する方法である。本法の利点は、筋力低下がないこと、皮膚に曲げ伸ばしの力がかかる関節レベルを膝蓋骨と大腿四頭筋が被覆することである。これは感染予防に有効であ

る。欠点としては、大腿骨遠位を3-4cm余計に切除する必要があること、骨切除を少なくすると可動域が不良になること、通常の人工関節では脛骨 component 上に膝蓋骨を固定すると volume が大きくなることである。我々は当初は、膝蓋骨が固定し易いように加工を施した Zimmer 社製の custom made prosthesis を用いていた。しかし、Zimmer 社が腫瘍用人工関節から撤退した後は、Striker 社製の modular prosthesis HMRS を使用せざるをえず、膝蓋骨の固定に関しては、症例によるばらつきが大きく、それが術後機能に反映している。一方、メッシュによる再建は、膝蓋骨付きの製品として LARS 社製

AUGMENTATION-RECONSTRUCTION BAND があり、今や標準的再建法といえる。現在の我々の方法は、上腕近位の項で述べたごとく、メッシュを吹き流しのようにしての1本ないし2本を骨を介して止める方法である。脛骨近位に関しては、膝蓋骨に孔を開け細く切ったメッシュの1本を通し、それを残りの1本としぼることにより強固な近位の固定を得ている。この方法は、簡便、術後機能が症例によるばらつきがなく、筋力は4、可動域は90度以上が得られるため、推奨できる。

軟部肉腫の術後機能

術後の動脈閉塞についてみると、高齢者でISPを行い、放射線照射した例と血管移植を行った例に閉塞が見られた。前者では、ISP 単独例に動脈閉塞が生じないことから、ISP にて広い範囲に渡って動脈硬化のある血管を剥離し、そこに放射線照射による軟部の拘縮が生じることが動脈閉塞の原因と思われた。一方、血管移植後の閉塞についてみると、閉塞性動脈硬化症が血管移植の原因ではないので、術後の抗凝固剤投与を短期間にしていたことも一因と思われた。

以上より、軟部肉腫の治療においては、放射線治療を併用せず、血管移植も行わないことが術後機能維持に極めて重要であった。動脈に接する肉腫に対する現時点での推奨法は、以下のごとくである。ISPを行う。術中の切除縁評価で wide-1 以上であれば動脈温存、蒸留水処理、marginal であれば、動脈温存、アルコール処理、静脈を切除した場合には、静脈圧に応じて静脈を人工血管により再建。intralesional であれば、動脈切除し、動脈静脈再建を行う。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Saito A, Matsumoto S, et al.:

Continuous Local Intraarterial Infusion of Anticoagulants for Microvascular Free Tissue Transfer in Primary Reconstruction of the Lower Limb Following Resection of Sarcoma
Microsurgery, 30(5):376-9, 2010

松本誠一:

骨膜性骨肉腫/表在低分化骨肉腫,
アトラス骨・関節画像診断4骨・軟部腫瘍,
中外医学社, 東京, 16-7, 2010

植野映子, 松本誠一:

悪性腫瘍の治療効果の判定
骨・軟部腫瘍(臨床・画像・病理)
診断と治療社, 東京, 44-8, 2010

山口岳彦, 松本誠一, 他:

軟骨肉腫(通常型・二次性)
骨・軟部腫瘍(臨床・画像・病理)
診断と治療社, 東京, 84-5, 2010

山口岳彦, 松本誠一, 他:

脱分化型軟骨肉腫, 骨・軟部腫瘍(臨床・画像・病理)
診断と治療社, 東京, 86-7, 2010

山口岳彦, 松本誠一, 他:

淡明細胞型軟骨肉腫,
骨・軟部腫瘍(臨床・画像・病理)
診断と治療社, 東京, 88-9, 2010

山口岳彦, 松本誠一, 他:

間葉性軟骨肉腫, 骨・軟部腫瘍(臨床・画像・病理)
診断と治療社, 東京, 90-1, 2010

蛭田啓之, 松本誠一, 他:

Ⅱ 診断 1.臨床病理における最近の進歩
5)骨肉腫術前化学療法 of 組織学的効果判定
整形外科, 61(8):764-8, 2010

蛭田啓之, 松本誠一, 他:

第18章骨・軟部 巨細胞性病変
病理と臨床(臨時増刊号), 28:356-8, 2010

松本誠一, 他:

Ⅲ治療 2.手術的治療

6)骨・軟部肉腫の手術-in situ preparation-
臨床雑誌・整形外科 61(8):859-63, 2010

澤泉雅之, 松本誠一:

骨軟部悪性腫瘍の術後患肢機能評価-国際患肢温存
学会機能評価法について-
形成外科, 53(2):193-200, 2010

早川景子, 松本誠一, 他:

当院における軟骨芽細胞腫の治療成績
中部日本整形外科学会災害外科学会雑誌
53:679-80, 2010

牛尾修太, 松本誠一, 他:

初発転移が肝臓であった軟部肉腫の2例
関東整形災害外科学会雑誌, 41:89, 2010

植野映子, 松本誠一, 他:

骨軟部, 臨床画像, 26(1):15-25, 2010

今井智浩, 松本誠一, 他:

軟部腫瘍の画像診断, 形成外科, 53(2):157-67, 2010

藤田和敏, 松本誠一, 他:

右下肢悪性腫瘍切除後の外果部再建の1例
臨床雑誌・整形外科, 61(12):1303-6, 2010

2. 学会発表

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 Preparation]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)

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

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 大野 貴敏 岐阜大学医学部整形外科 准教授

研究要旨 Ewing 肉腫は小児期に好発する悪性骨腫瘍で、骨肉腫に次いで頻度が高く、現在でもなお生命予後不良な疾患である。この腫瘍の約 90% に存在する融合遺伝子 EWS/Fli-1 は、RNA 結合タンパク質 EWS と Ets family 転写因子の 1 つである Fli-1 の融合によって生じ、強力な転写因子として腫瘍発生に深く関与している。すなわち EWS/Fli-1 は血管内皮増殖因子 (VEGF)、c-Myc、テロメラーゼ逆転写酵素 (TERT) 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。本研究では EWS/Fli-1 を標的とした small interfering RNA (siRNA) を合成し、RNA 干渉を用いてヒト Ewing 肉腫細胞の EWS/Fli-1 の発現を抑制した。さらにヒト Ewing 肉腫細胞およびその担癌マウスモデルにおける抗腫瘍効果を示した。

A. 研究目的

われわれはこれまで EWS/Fli-1 が担う発癌や分化、細胞内情報伝達などにおける機能を解析してきた。一方、近年 RNA 干渉のひとつである siRNA を用いた悪性腫瘍の治療に関する研究が多く報告されている。しかし siRNA は生体内で非常に分解されやすいことが、臨床応用の障壁となっている。本研究では、核酸分解酵素耐性を高めるため 3' 末端に化学修飾を施した EWS/Fli-1 を標的とした siRNA を合成し、その抗腫瘍効果を検討した。

B. 研究方法

- 1) EWS/Fli-1 を発現するヒト Ewing 肉腫細胞株として TC135、A673 を用いた。siRNA や遺伝子を導入した細胞の mRNA 量とタンパク質量は、リアルタイム RT-PCR 法およびウエスタンブロット法で測定した。
- 2) EWS/Fli-1 の融合部位を標的とした siRNA を化学合成した。siRNA の核酸分解酵素耐性を高めるため、芳香族化合物の付加による 3' 末端の化学修飾を施した。
- 3) TC-135 細胞と A673 細胞に化学修飾を施した siRNA (siEFp) および未修飾 siRNA (siEF) をそれぞれ導入し、EWS/Fli-1 の発現量と細胞増殖速度の変化を解析した。
- 4) 細胞の DNA 合成量を BrdU labeling assay、アポトーシスを TUNEL 染色および PARP タンパク質の分解により評価した。
- 5) siRNA を血清および snake venom phosphodiesterase (SVPD) と反応させ、3' 末端修飾

の核酸分解酵素耐性に与える影響について評価した。

- 6) 3×10^6 の 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、投与担体であるアテロコラーゲンと混合した種々の濃度の siRNA を腫瘍内投与し、腫瘍体積を経時的に測定した。
- 7) 治療後摘出した腫瘍組織の EWS/Fli-1 の発現量を測定した。さらに組織切片を作成し、Ki-67 に対する免疫組織化学染色を行い、腫瘍増殖能を評価した。

C. 研究結果

- 1) TC-135 細胞と A673 細胞において EWS/Fli-1 を標的とする合成 siRNA (siEFp、siEF) は、EWS/Fli-1 の mRNA およびタンパク質の発現を抑制し、さらに siEFp は mRNA においては導入 72 時間後、タンパク質においては導入 96 時間後において siEF に比して有意に EWS/Fli-1 の発現を抑制した。
- 2) 合成 siRNA は濃度依存性に EWS/Fli-1 のタンパク質発現を抑制し、さらに細胞内情報伝達系において EWS/Fli-1 の下流に位置するとされている、VEGF、c-Myc、TERT の発現も抑制することが明らかとなった。
- 3) 合成 siRNA は TC-135 細胞と A673 細胞の細胞増殖を濃度依存性に抑制した。
- 4) 合成 siRNA の導入により、DNA の合成は有意に抑制された。しかし、アポトーシスは誘導されていないことが明らかとなった。
- 5) 芳香族化合物の付加による siRNA の 3' 末端修飾

飾は、血清および SVPD に対する siRNA の分解耐性を向上させていた。

- 6) 担癌マウスモデルにおいて、合成 siRNA (siEFp、siEF) の腫瘍内投与は、腫瘍の増大を抑制した。さらに siEFp には、siEF に比して有意な腫瘍増殖抑制効果が認められた。
- 7) 治療後摘出した腫瘍組織における EWS/Fli-1 の mRNA 発現量は、合成 siRNA 投与により有意に減少していた。加えて Ki-67 陽性細胞数の有意な減少を認め、増殖抑制効果が確認された。

D. 考察

EWS/Fli-1 を標的とする化学合成 siRNA は、EWS/Fli-1 の mRNA とタンパク質の発現を抑制し、さらに VEGF、c-Myc、TERT の発現も抑制した。その結果ヒト Ewing 肉腫細胞の増殖能を抑制し、担癌マウスモデルにおいても優れた抗腫瘍効果を有することが明らかとなった。芳香族化合物付加による siRNA の 3'末端修飾は、核酸分解酵素耐性を高めるだけでなく、その抗腫瘍効果を増強した。

E. 結論

Ewing 肉腫細胞に特異的に発現している EWS/Fli-1 を合成 siRNA により抑制する方法は、腫瘍特異的な治療を可能とし、将来 Ewing 肉腫治療の有望な選択肢になり得ると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nagano A, Ohno T, et al.:

EWS/Fli-1 chimeric fusion gene up-regulates vascular endothelial growth factor -A

Int J Cancer, 126(12):2790-8, 2010

Kato H, Ohno T, et al.:

"Flow-void" sign at MR imaging: A rare finding of extracranial head and neck schwannomas

J Magn Reson Imaging, 31:703-5, 2010

Ishimaru D, Ohno T, et al.:

Chemotherapy-induced oesophageal stricture in a child with osteosarcoma: a case report

Chemotherapy Research and Practice

article ID 240763, 3 page, in press, 2010

Terabayashi N, Ohno T, et al.:

Nonunion of a first rib fracture causing thoracic outlet syndrome in a basketball player: A case report

J Shoulder Elbow Surg, 1-4, 2010

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

Int J Cancer, 128, 216-26, 2011

大野貴敏:

悪性軟部腫瘍の治療

臨床整形外科, 第 45 巻第 3 号, 235-40, 2010

岩田尚, 大野貴敏 他:

新しい診断と治療の ABC68, 胸膜・縦隔・横隔膜の疾患, 第 4 章胸膜・横隔膜疾患, 胸壁腫瘍

最新医学社, 大阪, 129-37, 2010

2. 学会発表

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
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
岩本幸英	悪性骨腫瘍	長野昭 松下隆 戸山芳昭 安田和則 石黒直樹	整形外科専門医 テキスト	南江堂	東京	2010	365-372
坂本昭夫, 岩本幸英	骨腫瘍	がん治療レ クチャー編 集委員会	がん治療レク チャー・がん治療 最前線	総合医学社	東京	2010	147-152
比留間徹	悪性リンパ腫,白血 病,多発性骨髄腫 (形質細胞腫)	国分正一 岩谷力 落合直之 佛淵孝夫	今日の整形外科 治療指針第6版	医学書院	東京	2010	216-218
守田哲郎	転移性骨腫瘍	宗圓聰	整形外科医のた めの薬物療法 ABC	メジカルビ ュー	東京	2010	112-132
守田哲郎	転移性骨腫瘍(脊 椎を除く)	矢部啓夫	アトラス骨・関節 画像診断4巻, 骨・軟部腫瘍	中外医学 社	東京	2010	78-79
吉田行弘, 他	骨・軟部腫瘍およ び腫瘍類似疾患, Ewing 肉腫(Ewing 肉腫 family 腫瘍)	国分正一 岩谷力 落合直之 佛淵孝夫	今日の整形外科 治療指針第6版	医学書院	東京	2010	210-211
吉田行弘, 他	血管腫/血管肉腫	矢部啓夫	アトラス骨・関節 画像診断4巻, 骨・軟部腫瘍	中外医学 社	東京	2010	60-63
和田卓郎	内軟骨腫, 内軟骨 腫症, Maffucci 症候 群, 傍骨性軟骨腫, 腱鞘巨細胞腫	国分正一 岩谷力 落合直之 佛淵孝夫	今日の整形外科 治療指針第6版	医学書院	東京	2010	523-525
加谷光規, 和田卓郎	傍骨骨肉腫	矢部啓夫	アトラス骨・関節 画像診断4巻, 骨・軟部腫瘍	中外医学 社	東京	2010	14-15
加谷光規, 和田卓郎	整形外科臨床パサ ージュ6	中村耕三	軟部腫瘍プラク ティカルガイド	中山書 店	東京	2011	28-32
和田卓郎	骨軟骨腫, 内軟骨 腫, 単純性骨嚢腫	山口徹 北原光夫 福井次矢	今日の治療指針 2011	医学書院	東京	2011	984
松峯昭彦	骨軟部腫瘍	川西正祐 中瀬一則 大井一弥	腫瘍薬学	南山堂	東京	2010	392-400

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
阿部哲士	骨・軟部腫瘍, 腫瘍 類似疾患, 生検・病 理 組織学的検査	長野昭 松下隆 戸山芳昭 安田和則 石黒直樹	整形外科専門医 テキスト	南江堂	東京	2010	343-353
阿部哲士	骨芽細胞腫	矢部啓夫	アトラス骨・関節 画像診断 4 巻, 骨・軟部腫瘍	中 外 医 学社	東京	2010	5-7
阿部哲士	骨・軟部腫瘍	高尾昌人	絵で見る最新足 診療エッセ ンシャルガイド	全 日 本 病 院 出 版会	東京	2010	202-207
松本誠一	骨膜性骨肉腫/表在 低分化骨肉腫	矢部啓夫	アトラス骨・関節 画像診断 4 巻, 骨・軟部腫瘍	中 外 医 学社	東京	2010	16-17
植野映子, 松本誠一	悪性腫瘍の治療効 果の判定	大塚隆信	骨・軟部腫瘍(臨 床・画像・病理)	診 断 と 治 療 社	東京	2010	44-48
山口岳彦, 松本誠一, 他	軟骨肉腫 (通常 型・二次性)	大塚隆信	骨・軟部腫瘍(臨 床・画像・病理)	診 断 と 治 療 社	東京	2010	84-85
山口岳彦, 松本誠一, 他	脱分化型軟骨肉腫	大塚隆信	骨・軟部腫瘍(臨 床・画像・病理)	診 断 と 治 療 社	東京	2010	86-87
山口岳彦, 松本誠一, 他	淡明細胞型軟骨肉 腫	大塚隆信	骨・軟部腫瘍(臨 床・画像・病理)	診 断 と 治 療 社	東京	2010	88-89
山口岳彦, 松本誠一, 他	間葉性軟骨肉腫	大塚隆信	骨・軟部腫瘍(臨 床・画像・病理)	診 断 と 治 療 社	東京	2010	90-91
岩田尚, 大野貴敏	新しい診断と治療 の ABC68, 胸膜・ 縦隔・横隔膜の疾 患	下方薫	胸膜・縦隔・胸 壁・横隔膜の疾患 第 4 章胸膜・横隔 膜疾患, 胸壁腫 瘍	最 新 医 学社	大阪	2010	129-37

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
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)	370-381	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