

201020018B

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 20～22 年度 総合研究報告書

研究代表者 岩本 幸英

平成 23 (2011) 年 5 月

目 次

I. 総合研究報告

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

1

研究代表者 岩本 幸英

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

65

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総合研究報告書

高悪性度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。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た。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、効果が不充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。高悪性度骨軟部腫瘍の再発、進行例に対する治療成績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解析から、悪性度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

井須 和男

北海道がんセンター整形外科 手術部長

荒木 信人

大阪府立成人病センター整形外科 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

尾崎敏文

岡山大学大学院整形外科学 教授

比留間 徹

神奈川県立がんセンター骨軟部腫瘍外科 部長

松田 秀一

九州大学病院整形外科 准教授

守田 哲郎

新潟県立がんセンター新潟病院整形外科 部長

森岡 秀夫

慶応義塾大学医学部整形外科 講師

吉田 行弘

日本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

羽鳥 正仁

東北大学大学院医学系研究科整形外科 准教授

松峯 昭彦

三重大学大学院医学系研究科整形外科学 准教授

横山 良平

国立病院機構九州がんセンター整形外科 医長

阿部 哲士

帝京大学医学部整形外科 准教授

舘崎 慎一郎

千葉県がんセンター整形外科 医療局長

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

土屋 弘行 (H20年度)

金沢大学大学院医学系研究科機能再建学 准教授

西本 裕 (H21年度~H22年6月)

岐阜大学医学部整形外科 教授

大野 貴敏 (H22年7月~)

岐阜大学医学部整形外科 准教授

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なわれていない。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評価することを目的として第 II 相試験を行った。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充份例に対し、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充份例に対し、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。

予後不良の骨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、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。

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上に増悪

と判断された場合は、化学療法を中止して切除を行う。手術後の切除縁評価にて十分な切除縁が得られていないと判断される場合は、術後化学療法の終了後に各施設の判断により放射線療法を実施してもよい。治療終了例は再発を認めるまで追加治療を行わず経過を観察する。治療中止例の後治療は自由とする。

統計学的考察と予定症例数：

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。

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、MTX6コース、ADM (90mg/m²) 2コース

B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再発、進行例に対する治療戦略の開発に関する研究

IFOとADRの2剤を含む化学療法を受けた高悪性度非円形細胞軟部肉腫の症例で、治療後に再発あるいは再燃した腫瘍に対してIE療法 (IFO 1.8g/m²/day day 1-5、Etoposide 100mg/m²/day day 1-5) を受けた症例について検討を行なった。IE療法の投与に当たっては病状の説明、ほかに有効な化学療法がないこと、予測される効果と副作用を説明したのち患者および家族より同意を得た。IEは2コース投与後に画像を用いて2方向の積和の変化にて有効性を評価した。更にこれらの患者の臨床経過および画像を検討した。

初診時転移のない四肢原発骨肉腫症例で、根治手術と術前術後化学療法による標準治療終了後に再発した13症例について、Kaplan-Meier法により再発後生存期間を検討した。

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24例に対して緩和的化学療法を施行し、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検討を行なった。

粘液/円形細胞型脂肪肉腫58例において転移様式とその危険因子を検討した。男性33例、女性25例。初診時平均年齢は46歳(18-80歳)であった。平均経過観察期間は78ヵ月(3-290ヵ月)。原発巣の治療は、手術のみを19例に、化学療法のみを1例に、手術+化学療法を22例に、手術+放射線療法を9例に、手術+化学療法+放射線療法を7例に施行した。これらの症例について、転移なし群、肺外転移群、肺転移群の3群に分け、患者の年齢、性別、腫瘍の発生部位、大きさ、深さ、組織学的悪性度、切除縁、補助療法の有無、転帰などの臨床的特徴について統計学的に比較検討し、転移様式に関する危険因子を解析した。

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。

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対するPBSCTを併用した高用量化学療法

通常の化学療法では長期生存が期待できない難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対して、PBSCTを併用した高用量化学療法を行ない、その有用性と問題点について検討を行った。

軟部肉腫の生物学的特性を規定する分子の解析

脂肪性軟部腫瘍の分化を制御する分子機構は不明な点が多い。脂肪分化を制御する代表的分子である膜受容体蛋白 low-density lipoprotein receptor-related protein (以下 LRP) および核内転写因子 peroxisome proliferator-activated receptor (以下 PPAR γ) は、種々の癌腫においてもその生物学的特性を制御していると報告されており、これらの分子の脂肪系腫瘍における発現を解析しその意義を検討した。また、末梢神経系腫瘍には、良性で比較的分化度の高い神経鞘腫、神経線維腫と、悪性で未分化な悪性神経鞘腫 (MPNST) がある。これらの腫瘍における miRNA 発現プロファイリングを作成し、末梢神経系腫瘍の分化度と悪性度に関与する miRNA の同定を行った。

骨軟部肉腫に対する分子標的治療

体系的遺伝子発現解析を通じて、MFH における治療標的として応用しうる可能性を持つ分子の同定を行った。

また、ユーイング肉腫の 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 の発現が認められる。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。

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も行った。

滑膜肉腫がん化機構における、特異的融合遺伝子の役割の解明

滑膜肉腫細胞株を用いて SYT-SSX 融合蛋白による下流遺伝子の発現制御機構を解析した。in vitro の研究では、滑膜肉腫特異的遺伝子として同定した Wnt 蛋白の受容体の一つである Frizzled homologue 10 (FZD10) 遺伝子を解析の対象とした。SS 細胞株に加えて正常皮膚細胞及びヒト胚性幹細胞を比較対照として用いた。ルシフェラーゼレポーターシステムを用いて遺伝子発現制御領域の同定を試み、同定した領域の DNA メチル化及びヒストンアセチル化及びメチル化を解析した。さらに in vivo の研究では、特定の遺伝子の発現により Cre 遺伝子が作動するマウスと、SYT-SSX 遺伝子が Cre 蛋白の作用で発現陽性となるマウスを交配することで、組織特異的に SYT-SSX 遺伝子が発現するマウスを作製した。

また、滑膜肉腫患者の検体から滑膜肉腫細胞株を

樹立し、その生物学的性質を解析した。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。

高悪性度骨軟部腫瘍に対する新しい治療法の開発

テロメラーゼ活性に依存して増殖する腫瘍融解アデノウイルス (OBP-301)、および OBP-301 の一部を改変しアデノウイルス 5 型の感染に必要な CAR の発現のない細胞でも感染する OBP-405 を用いて骨・軟部肉腫に対する抗腫瘍活性を in vitro、in vivo で検討を行った。10 種の悪性骨腫瘍細胞株 (OST、U2OS、HOS、HuO9、MNNG/HOS、SaOS-2、NOS-2、NOS-10、NDCS-1、OUMS-27)、4 種の悪性軟部腫瘍細胞株 (CCS、NMS-2、SYO-1、NMFH-1) を使用した。ウイルスの抗腫瘍効果の検討は XTT アッセイを用いて行った。また、アデノウイルスの感染に必要な細胞表受容体 CAR の発現解析にフローサイトメトリーを使用し、CAR の発現のない細胞に対してインテグリン $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ の測定も行った。OBP-301、OBP-405 の複製にはテロメラーゼ活性が必要であるため、hTERT mRNA の発現をリアルタイム PCR を用いて検討を行った。さらに、ヌードマウスの脛骨に骨肉腫細胞株を移植した同所性モデルを用い、in vivo での治療効果の検討を行った。

腫瘍切除が不能な進行期の滑膜肉腫 4 例を対象とし、SYT-SSX 改変ペプチド K91 + interferon α (IFN α) を投与するペプチドワクチン療法の第 1 相臨床試験を開始した。K91 ペプチドは SYT-SSX ペプチドの 1 アミノ酸をリジンからイソロイシンに置換することによって、HLA-Class I 分子への親和性を高めたものである。

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、26 例の骨軟部肉腫患者に対し WT1 ペプチドワクチン療法の有効性・安全性を検証した。

(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」従い以下を遵守する。

- 1) プロトコールの IRB (倫理審査委員会) 承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。
- 2) 全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。

3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保しプライバシー保護を厳守する。

4) 研究の第三者的監視：JCOG を構成する他の研究班の主任研究者等と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

また、臨床サンプルを用いた研究においては、文部科学省・厚生労働省・経済産業省による、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」に準じて行い、十分なインフォームドコンセントを得、個人情報の保護を徹底し、同意の撤回は随時可能と明記し患者・家族の利益を守ることに配慮した。

C. 研究結果

高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する Ifosfamide, Adriamycin による補助化学療法の第 II 相臨床試験

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の中止が 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、今後も引き続き追跡調査、解析を行っていく予定である。

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

本研究のプロトコルは 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の中止が 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。

高悪性度骨軟部腫瘍の再発、進行例に対する治療戦略の開発に関する研究

再発あるいは再燃した高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する IE 療法については、症例は 8 例、18 歳から 59 歳、中央値 41.5 歳、組織型は平滑筋肉腫といわゆる悪性線維性組織球腫 (MFH) が各 2 名、粘液線維肉腫 (MFS)、悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST)、滑膜肉腫、分類不能肉腫が 1 例ずつであった。評価病巣は肺転移 6 例、軟部組織転移 1 例、局所再発 1 例であった。IE2 コース後の評価で、PR が 4 例 (MFH 2、MFS 1、MPNST 1)、SD が 4 例であった。SD の 1 例も PR とは判定できないが明らかな腫瘍の縮小がみられ転移巣が切除可能となった。病巣の増大、増加は見られなかった。副作用は血液毒性のみで、全例に grade 4 の好中球減少が見られた。血小板減少は grade 2 と 4 が 1 例ずつであった。

肺転移を含む再発を来した骨肉腫 13 例の検討では、転移巣の切除ができた 7 例では全例生存 (12-77 カ月) していた。4 例は 5 年以上無病生存中である。一方、転移巣手術ができなかった 6 例は最短 2 カ月、最長 27 カ月で死亡した。全 13 例の再発後 3 年累積生存は 52%、無病生存は 45%であった。当院では転移巣が数個で切除可能と判断された場合、開胸による肺切除を原則としているが、手術までに 2-3 カ月の経過観察期間を置くことを原則としている。この間、IE (IFO/Etoposide) または ICE (IFO/Carboplatin/Etoposide) による治療を 2 コース行う。経過中に 1 例が PD となり手術適応とならなかったが、手術症例ではすべて SD 以上の効果が得られていた。

悪性軟部腫瘍進行例に対する緩和的化学療法の検討では、24 例中 21 例で ADM 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 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。ゲムシタピン (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ていた。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。

粘液/円形細胞型脂肪肉腫58例における転移様式とその危険因子の検討では、局所再発を5例(9%)に認め、遠隔転移は11例(19%)に認めた。初回転移巣は8例(14%)が肺外転移、3例(5%)が肺転移であった。肺外転移8例の初回転移部位は骨のみが3例、骨+四肢軟部1例、骨+肝1例、四肢軟部1例、後腹膜1例、膈1例であった。転移様式に関与する因子として統計学的に有意差の出たものは、腫瘍の大きさと組織学的悪性度で、大きさが10cm以上の腫瘍では肺外転移を来す傾向に、高悪性度の腫瘍では肺転移を来す傾向にあった。

高悪性度骨軟部腫瘍の薬剤耐性機構の解明とその克服に関する研究

代表的な悪性骨軟部腫瘍である骨肉腫やEwing肉腫の多剤耐性細胞株を樹立し、その耐性機序についても解析を行ったところ、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Suberoylalde 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。

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)に対するPBSCTを併用した高用量化学療法

ESFTに対してPBSCTを併用した高用量化学療法を行なった16例について検討を行った。PBSCT施行時の年齢は平均20.2歳であった。初診時多発転移例、経過中に多発転移を生じた例、治療終了後

に多発転移にて再燃した例、原発巣切除不能例など、いずれも通常の化学療法ではコントロールできない難治例であった。高用量化学療法として、busulfan 4mg/kg×4、melphalan 140mg/m²、thio-TEPA 200mg/m²×3を用いた。ほとんどの症例で、1~2回のPBSCHで移植に必要な末梢血幹細胞を採取することができた。CD34+細胞数で平均2.5×10⁶/kgの移植を行なっており、全例で骨髄の生着が得られ10日から2週間で骨髄機能の回復がみられた。腎不全や肝内血管閉塞症や二次性白血病などの重篤な副作用はみられなかった。転帰は死亡9例(平均22.1ヶ月)、無病生存7例(平均73.1ヶ月)で、PBSCT後の5年累積生存率は42.8%であった。

軟部肉腫の生物学的特性を規定する分子の解析

54例の脂肪系腫瘍においてLRPおよびPPAR γ の発現を免疫組織化学的に解析した。LRPおよびPPAR γ の発現は全症例中50(92.6%)および44(81.5%)例で確認された。LRPの発現率は脂肪腫と比較して、高分化型脂肪肉腫、多形型脂肪肉腫、脱分化脂肪肉腫で有意に亢進していた。PPAR- γ の発現率は脂肪腫および高分化型脂肪肉腫と比較し粘液型脂肪肉腫、多形型脂肪肉腫、脱分化脂肪肉腫で有意に亢進していた。またこれら2分子の発現率に有意な相関を認めた。

末梢神経系腫瘍におけるmiRNAプロファイリングにおいては、正常神経2例、神経鞘腫5例、神経線維腫5例、MPNST5例の凍結組織標本よりRNAを抽出しTaqManMicroRNA Assays (Applied Biosystems)を用い、リアルタイムPCRで157種類のmiRNAの定量を行った。結果として、神経鞘腫、神経線維腫、MPNSTの3群間の比較では1種類のmiRNAについてのみ発現量に有意差を認めた。神経線維腫とMPNSTとの比較では17種類のmiRNAで発現量に有意差を認めた。miRanda algorithm (version 3.1 <http://www.microrna.org/microrna>)を用いて有意差のあったmiRNAのうち共通のmRNAターゲット候補を検討すると、7種類のmiRNAのターゲットとなっているmRNAが1種類、6種類のmiRNAのターゲットとなっているmRNAが18種類認められた。

骨軟部肉腫に対する分子標的治療

悪性線維性組織球腫59例の新鮮凍結材料を用いて体系的遺伝子発現解析を行った。発現頻度が10%以上かつ発現量が5倍以上を示す遺伝子として2715遺伝子を選定した。次に局在解析から膜に局在している遺伝子として663遺伝子に絞り込まれた。各種正常細胞における発現情報による選定から50遺伝子にさらに絞り込まれた。この50遺伝子を

対象にした RT-PCR による発現量の確認解析から 15 遺伝子が最終的な治療標的分子として同定された。

ユーイング肉腫に対する分子標的治療の研究では、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。

ActD は TC-135 細胞の ERK および Akt のリン酸化を促しており、ActD に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 や Akt の上流に存在する PI3K の阻害剤 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た。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ところ、ActD 投与群は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ていた。

骨肉腫における解析では 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。

滑膜肉腫がん化機構における、特異的融合遺伝子の役割の解明

滑膜肉腫細胞株を用いて SYT-SSX 融合蛋白による下流遺伝子の発現制御機構を解析した。

1) in vitro の研究：FZD10 遺伝子のプロモーター領域において、特定の転写因子の結合部位を含む転写活性領域を同定した。エピゲノムの修飾に関しては、DNA メチル化の関与は低く、ヒストン修飾が発現制御において重要な役割を果たしていることが判明した。また SYT-SSX 蛋白が、ヒストン修飾を制御している可能性を示唆する結果が得られた。

2) in vivo の研究：現在、交配して得られたマウスの表現型を観察中である。

滑膜肉腫患者の検体から得られた 2 つの滑膜肉腫細胞株 YamatoSS と AskaSS においても解析を行った。YamatoSS と AskaSS はいずれも通常条件下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 S18-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、S18-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)。

高悪性度骨軟部腫瘍に対する新しい治療法の開発

テロメラーゼ依存性腫瘍融解ウイルス製剤 (OBP-301, OBP-405) の骨・軟部腫瘍への応用についての研究では、OBP-301 を用いて 14 種類中 12 種類の骨・軟部肉腫細胞株で 50% inhibitory concentration (ID50) の算出が可能であり、OBP-301 は多くの骨・軟部肉腫に対して抗腫瘍活性を認めた。続いて OBP-301 の感染・複製に必要な因子の検討を行った。12 種類の細胞では CAR の発現を認めたが、OBP-301 の ID50 が算出できなかった 2 種類の細胞については CAR の発現を認めなかった。骨・軟部肉腫の hTERT mRNA の測定を行い、14 種類の細胞中 XTT アッセイで比較的抵抗株であった SaOS-2 以外の 13 種類で hTERT mRNA の発現を認めた。これらの結果をもとに ID50 と CAR、hTERT mRNA の相関関係の検討を CAR、hTERT mRNA 陽性細胞を用いて行った。悪性骨腫瘍の CAR の発現と ID50 の間には相関関係を認めたが、ID50 と hTERT mRNA の間には相関関係は認めなかった。以上の結果より、CAR の発現が OBP-301 の治療の指標になることが示唆された。続いて in vivo での検討を行うために、骨肉腫同所性動物モデルを作成し検討した。コントロール群と比べて OBP-301 投与群で有意に腫瘍サイズの抑制を認めた。さらに、OBP-301 抵抗株の OUMS-27、NMFH-1 細胞の検討を行った。OUMS-27、NMFH-1 は CAR の発現を認めなかった。そこで、OBP-301 の Fiber coding region を一部改変しインテグリンを介して感染できる OBP-405 を使用し、抗腫瘍活性を検討した。フローサイトメトリーを用いインテグリン発現があることを確認した。次に、XTT アッセイを用い抗腫瘍活性を検討し、OBP-405 は用量・時間依存的に細胞生存率を抑制した。これらの結果より、CAR 陰性細胞に対してもインテグリンの発現があれば OBP-405 が効果的に作用すると考えられた。

腫瘍切除が不能な進行期の滑膜肉腫を対象とし、SYT-SSX 改変ペプチド K91+IFN α を投与するペプチドワクチン療法の有効性を検討した。平成 21 年度に施行した 2 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。K91 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。1例において、2回目のワクチン投与後に重篤な有害事象として脳出血が発生した。ワクチン投与を中止した。他の1例では発熱が認められた。遅延型過敏反応はみられなかった。この1例における抗腫瘍効果は partial response (PR)であった。平成22年度に施行した2例に重篤な有害事象は認められなかった。また、遅延型過敏反応はみられなかった。2例における抗腫瘍効果はともに PDであった。

WT1 ペプチドワクチン療法を、26例に対して施行した。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

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+IFO3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によるプロトコル承認は得られ、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。

高悪性度非円形細胞軟部肉腫進行例に対しては、未だIE療法の役割は明確ではない。今回の検討において、IFOとADRがすでに投与された患者においても高い有効性が得られ、投与中に腫瘍の進行もなかったことは、この2剤の組み合わせが非円形細胞肉腫にも高い可能性を持っていることが示された。IFOとADRにDTICを加えたMAIDレジメンは高い奏効率を示すが、副作用も強く、進行例での延命効果は期待されたほどではなかった。Etoposideは白血病などの血液系の二次がんを引き起こす可能性がある薬剤として知られるが、IFOとの併用による有効性はEwing肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)で既に証明され、ESFTのシリーズでの二次がんの発症はIEを使用しない群と明らかな差はなかった。したがって、非円形軟部肉腫においても特にADR

の心毒性が懸念される患者において IE は有用なレジメンとなりうると考えられた。

骨肉腫の再発、転移症例の検討においては、骨肉腫の標準的治療を終了した患者では、肺転移をはじめとする再発を生じて、1度あるいは2度の切除により再度長期の無病状態を獲得できる症例が少なからず存在することが確認できた。今回検討した再発 13 例中においても 4 例で 5 年以上の無病生存が得られていた。

悪性軟部腫瘍進行例に対する緩和的化学療法について重要なことの 1 つとして、有害事象が少なく、長期間継続できることがあげられる。本研究においては ADM 単剤を first-line とし、IFO 単剤あるいは GEM+TXT を second-line として用いることで、有害事象を軽減し継続することが可能であった。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 ADM 単剤、IFO 単剤、GEM+TXT の 3 レジメンが主体となると思われる。

粘液/円形細胞型脂肪肉腫の転移についての検討では、58 例中 14% に肺外転移を 5% に肺転移を認め、肺外転移の発生部位では骨が最も頻度が高く、転移様式は諸家の報告とほぼ同等の結果であった。組織学的悪性度は肺転移の危険因子であったが、肺外転移と明らかな相関関係を認めなかった。また、腫瘍の大きさは肺外転移の危険因子であったが、肺転移への明らかな関与は認めなかった。

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。

難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍における PBSCT を併用した高用量化学療法では、難治症例を対象としているにもかかわらず、長期無病生存例が 4 例(163 ヶ月、160 ヶ月、127 ヶ月、60 ヶ月)みられ、症例を選べば、本法は難治性 ESFT に対し

て有用な治療法と考えられた。また、PBSCT 後早期に全身多発転移を生じて死亡した症例が 3 例あり、それらの症例では末梢血幹細胞中に腫瘍細胞が混入していた可能性も考えられる。今後は、多数回 PBSCT の検討や高用量化学療法のレジメンの改善が課題と思われる。

脂肪性軟部腫瘍における解析では、LRP および PPAR γ 両分子の発現頻度は腫瘍の悪性度と正の相関関係を示し、腫瘍の悪性度を規定している可能性が示唆された。また、末梢神経系腫瘍の miRNA プロファイリングを行った結果、19 種類の候補遺伝子を同定した。今回、候補となった miRNA およびそのターゲットとなる遺伝子は神経の分化、神経腫瘍の悪性化に関与していると考えられる。これらの miRNA は、癌腫で癌遺伝子として働くものがあり、ターゲットとなる遺伝子の中にも重要な癌抑制遺伝子として研究されているものがあつた。MPNST におけるこれらの発現の報告は無く、新規治療の開発に有用と考えられた。

悪性線維性組織球腫(MFH)の体系的遺伝子発現解析において、高発現していた 2715 遺伝子は、MFH の生物学的意義を加味した細分類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 MFH に高発現しかつ細胞膜に局在、各種正常組織での発現量が低く、他の実験系で発現量が再確認された 15 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。また、ユーイング肉腫に対する 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。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 52 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。

滑膜肉腫細胞株を用いた解析では、SYT-SSX 蛋白が、ヒストン修飾を制御している可能性を示唆する結果が得られた。SYT-SSX 蛋白がクロマチンリモデリングに関与している可能性に関しては、これまでも示唆する結果が報告されているが、特定の遺伝子の発現制御に関して、詳細に解明した研究はなく、今回の結果は SYT-SSX 蛋白の機能解析、そして治療への応用に関して、重要な知見であると考えられる。

2 つの滑膜肉腫細胞株 YamatoSS と AskaSS を用いた解析では、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。

テロメラーゼ依存性腫瘍融解ウイルス製剤

(OBP-301, OBP-405) の骨・軟部腫瘍への応用についての研究では、OBP-301・OBP-405 を用いて 14 種類の骨・軟部肉腫細胞株に対して抗腫瘍効果を認めた。また、OBP-301 の抗腫瘍効果はテロメラーゼ活性ではなく CAR 発現に相関しており、OBP-301 は主にウイルス複製よりもむしろ感染効率に依存することが示唆された。多くの腫瘍で CAR の発現を認めるといわれているが、CAR 発現は悪性化・低酸素下でしばしば減少する。そこで、OBP-301 の臨床応用のためには、CAR の発現が低下した際に CAR の発現を上昇させる治療が必要である。ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤は癌細胞の CAR 発現を上昇させることが既に知られている。本研究より、OBP-301 の臨床投与には、hTERT と CAR の発現を事前に解析する事が重要であることが分かった。

滑膜肉腫に対する SYT-SSX 改変ペプチド K9I+IFN α を接種するペプチドワクチン療法においては、本年度までに 4 例を登録し、治療を行なった。重篤な有害事象として脳出血が 1 例に発生した。抗腫瘍効果に関しては、3 例で PD、1 例で PR であった。本プロトコールは期待の持てるプロトコールといえる。有害事象発生に細心の注意を払いつつ、第 1 相臨床試験を継続していく予定である。

WT1 ペプチド腫瘍ワクチン療法に関しては、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

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立案し、平成 22 年 2 月より登録を開始した。また、骨軟部肉腫の進行再発例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の基礎的研究を行なった。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

札幌医大において施行された滑膜肉腫に対する SYT-SSX 改変ペプチド K9I を用いたペプチドワクチン療法において、2 例中 1 例に重篤な有害事象として脳出血が発生した。厚労省に報告済みである。

G. 研究発表

1. 論文発表

平成 22 年度

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-Fli1 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, 365-372, 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)147-152, 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, 727-731, 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, 815-820, 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, 932-935, 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, 84:1114-1119, 2010
- Hamada K, Araki N, et al.:
FDG-PET evaluation of granular cell tumor of the soft tissue, Clin Nucl Med, 35(3):192-3, 2010
- Kitamura M, Araki N, et al.:
Malignant peripheral nerve sheath tumor associated with neurofibromatosis type 1, with metastasis to the heart: a case report
Diagn Pathol, 5:2, 2010
- Kubo T, Araki N, et al.:
Specificity of fusion genes in adipocytic tumors
Anticancer Res, 30:661-4, 2010
- Emori M, Araki N, et al.:
Ruptured brachial artery aneurysm in a patient with type 1 neurofibromatosis, J Vasc Surg, 51:1010-3, 2010
- Takenaka S, Araki N, 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
Int J Oncol, 36:823-31, 2010

- Emori M, Araki N, et al.:
Soft-Tissue Sarcomas in the Inguinal Region May Present as Deep Vein Thrombosis
Ann Vasc Surg, 24(7):951.e7-951.e11.,2010
- Naka N, Araki N, et al.:
Synovial sarcoma is a stem cell malignancy
Stem Cells, 28:1119-31,2010
- Ozaki R, Araki N, et al.:
Limb salvage operation using intraoperative extracorporeal autogenous irradiated bone and tendon graft for myxoid liposarcoma on dorsum of foot
Foot, 20:90-5,2010
- Emori M, Araki N, et al.:
Extracorporeally Irradiated Autograft-prosthetic Composite Arthroplasty with Vascular Reconstruction for Primary Bone Tumor of the Proximal Tibia
Ann Vasc Surg, 25(2):266.e1-4,2011
- Ando T, Takahashi M, et al.:
Intelligent Trunk Corset to Support Rollover of Cancer Bone Metastasis Patients
IEEE/ASME Trans, Mechatronics, 15(2):181-90,2010
- Katsuragi Y, Takahashi M, et al.:
Combined sliding flap using a single perforator enables simple closure of the donor site: a case report
J Plast Reconstr Aesthet Surg, 63(6): 543-6,2010
- Harada H, Takahashi M, et al.:
Radiological response and clinical outcome in patients with femoral bone metastases after radiotherapy
J Radiat Res, 51(2):131-6,2010
- 片桐浩久, 高橋満, 他:
骨・軟部腫瘍, 先端的研究と臨床の現況
癌の骨転移患者の予後予測
整形外科 61 巻 8 号, 898-906,2010
- 中島浩敦, 高橋満, 他:
股関節疾患の治療 up-to-date
大腿骨近位転移性骨腫瘍に対する人工骨頭置換術後の予後と歩行機能
別冊整形外, 57 号, 177-80,2010
- Itami J, Chuman H, et al.:
High-dose rate brachytherapy alone in postoperative soft tissue sarcomas with close or positive margins
Brachytherapy, 9(4):349-53,2010
- Morii T, Chuman H, et al.:
Postoperative deep infection in tumor endoprosthesis reconstruction around the knee
J Orthop Sci, 15(3):331-9,2010
- Numoto K, Ozaki T, et al.:
Frequent methylation of RASSF1A in synovial sarcoma and the anti-tumor effects of 5-aza-2'-deoxycytidine against synovial sarcoma cell lines
J Cancer Res Clin Oncol, 136, 17-25,2010
- Nakahara H, Ozaki T, et al.:
Minimally invasive plate osteosynthesis for osteofibrous dysplasia of the tibia: a case report
J Orthop Surg, 18, 374-7,2010
- 遠藤裕介, 尾崎敏文, 他:
股関節における滑膜性軟骨腫瘍の診断と治療
別冊整形外科, 57,162-8,2010
- 佐々木剛, 尾崎敏文, 他:
仙骨骨巨細胞腫に対する動脈塞栓術
腫瘍の縮小を認めた 1 症例
中・四整会誌, 22(2):267-72,2010
- 塩崎泰之, 尾崎敏文, 他:
軸椎後方偽腫瘍 (Retro-odontoid pseudotumor) に対して後方固定を行った 1 例
中・四整会誌, 22(2):317-21,2010
- 藤原智洋, 尾崎敏文, 他:
骨盤腫瘍に対する創外固定を併用した hip transposition 法の治療経験
中部整災誌, 53(4):937-8,2010
- 国定俊之, 尾崎敏文, 他:
長管骨軟骨系骨腫瘍の悪性度評価と治療方針 -タリウムシンチグラフィと DMSA シンチグラフィの有用性-, 整形外科, 61(8):787-92,2010
- 木股敬裕, 尾崎敏文, 他:
骨・軟部肉腫の手術 -皮弁による軟部組織再建-
整形外科, 61(8):864-72,2010

比留間徹:

悪性リンパ腫,白血病,多発性骨髄腫 (形質細胞腫)
今日の整形外科治療指針第6版
第6章 骨・軟部腫瘍および腫瘍類似疾患
医学書院,東京,216-8,2010

守田哲郎:

転移性骨腫瘍,宗圓聰編
整形外科医のための薬物療法ABC
メジカルビュー,東京,112-32,2010

守田哲郎:

転移性骨腫瘍(脊椎を除く)矢部啓夫編
アトラス骨・関節画像診断4巻,骨・軟部腫瘍
中外医学,東京,78-9,2010

Horiuchi K, Morioka H, et al.:

Osteosarcoma with metastasis to the stomach
J Orthop Sci, 15(2):265-8,2010

Miyauchi Y, Morioka H, et al.:

The Blimp1-Bcl6 axis is critical to regulate osteoclast
differentiation and bone homeostasis
J Exp Med, 207(4):751-62,2010

Kobayashi E, Morioka H, et al.:

Reduced argininosuccinate synthetase is a predictive
biomarker for the development of pulmonary metastasis
in patients with osteosarcoma
Mol Cancer Ther, 9(3): 535-44,2010

Morii T, Morioka H, et al.:

Postoperative deep infection in tumor endoprosthesis
reconstruction around the knee
J Orthop Sci, 15(3):331-9,2010

Shimizu T, Morioka H, et al.:

c-MYC overexpression with loss of Ink4a/Arf
transforms bone marrow stromal cells into osteosarcoma
accompanied by loss of adipogenesis
Oncogene, 29(42): 5687-99,2010

Sugiura H, Morioka H, et al.:

Multicenter phase II trial assessing effectiveness of
imatinib mesylate on relapsed or refractory KIT-positive
or PDGFR-positive sarcoma
J Orthop Sci, 15(5):654-60,2010

Nakayama R, Morioka H, et al.:

Gene expression profiling of synovial sarcoma: distinct
signature of poorly differentiated type
Am J Surg Pathol, 34(11):1599-607,2010

Yabe H, Morioka H, et al.:

Prognostic significance of HLA Class I expression in
ewing's sarcoma family of tumors
J Surg Oncol, in press,2010

森岡秀夫,他:

軟部腫瘍の診断と治療,臨床整形外科
45: 209-213,2010

森岡秀夫,他:

悪性骨・軟部腫瘍の化学療法効果判定におけるMRI
拡散強調画像(DWI)の有用性
整形外科, 61:802-8,2010

Yoshida Y, et al.:

Analysis of limb function after various reconstruction
methods according to tumor location following resection
of pediatric malignant bone tumors
World J Surg Oncol, 19;8:39,2010

Yoshida Y, et al.:

Reconstruction of the Knee Extensor Mechanism in
Patients with a Malignant Bone Tumor of the Proximal
Tibia, Surg Today, 40:646-9,2010

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), 今日の整形外科治療指針第6版
医学書院,東京,210-1,2010

吉田行弘, 他:

血管腫/血管肉腫, アトラス骨・関節画像診断
4 骨・軟部腫瘍, 中外医学社,東京,60-3,2010

Matsumura T, Wada T, et al.:

Angiomatoid fibrous histiocytoma including cases with
pleomorphic features analysed by fluorescence in situ
hybridisation, J Clin Pathol 63:124-8,2010

Onishi H, Wada T, et al.:

Giant cell tumor of the sacrum treated with selective
arterial embolization
Int J Clin Oncol, 15(4):416-9,2010

Yabe H, Wada T, et al.:

Prognostic significance of HLA Class I expression in ewing's sarcoma family of tumors
J Surg Oncol, in press,2010

加谷光規, 和田卓郎:

傍骨骨肉腫, アトラス骨・関節画像診断
骨軟部腫瘍, 中外医学社, 東京, 14-5,2010

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
今日の整形外科治療指針第 6 版
医学書院, 東京, 523-5,2010

加谷光規, 和田卓郎:

整形外科臨床パサージュ 6
軟部腫瘍プラクティカルガイド
中山書店, 東京, 28-32,2011

和田卓郎:

骨軟骨腫, 内軟骨腫, 単純性骨嚢腫
今日の治療指針 2011, 医学書院, 東京, 984,2011

和田卓郎:

小児肩周囲の骨腫瘍, 臨整外, 45:1105-9,2010

川口哲, 和田卓郎:

骨・軟部肉腫のペプチドワクチン療法
整形外科, 61:714-9,2010

和田卓郎 他:

橈骨を除く手関節以遠に発生した骨巨細胞腫の治療成績, 日手会誌, 26:327-9,2010

Jin Y, Toguchida J, et al.:

Absence of oncogenic mutations of RAS family genes
in soft tissue sarcomas of 100 Japanese patients
Anticancer Res, 30(1):245-51,2010

Nakayama R, Toguchida J, et al.:

Gene expression profiling of synovial sarcoma: distinct
signature of poorly differentiated type
Am J Surg Pathol, 34(11):1599-607,2010

Minobe K, Matsumine A, et al.:

Expression of ADAMTS4 in Ewing's sarcoma
Int J Oncol, 37:569-81,2010

Matsubara T, Matsumine A, et al.:

Clinical outcomes of minimally invasive surgery
using acridine orange for musculoskeletal sarcomas
around the forearm, compared with conventional limb
salvage surgery after wide resection
J Surg Oncol, 102:271-5,2010

Nakazora S, Matsumine A, et al.:

The cleavage of N-cadherin is essential for
chondrocyte differentiation
Biochem Biophys Res Commun, 400:493-9,2010

Toyoda H, Matsumine A, et al.:

Multiple cutaneous squamous cell carcinomas in a
patient with interferon gamma receptor 2 (IFN gamma
R2) deficiency, J Med Genet, 47:631-4,2010

Matsubara T, Matsumine A, et al.:

Photodynamic therapy with acridine orange in
musculoskeletal sarcomas
J Bone Joint Surg Br, 92:760-2,2010

Tajima T, Matsumine A, et al.:

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

Niimi R, Matsumine A, et al.:

The expression of hDlg as a biomarker of the
outcome in malignant fibrous histiocytomas
Oncol Rep, 23:631-8,2010

Wakabayashi T, Matsumine A, et al.:

Fibulin-3 negatively regulates chondrocyte
differentiation
Biochem Biophys Res Commun, 391:1116-21,2010

Satonaka H, Matsumine A, et al.:

Diffuse skeletal muscle metastasis from gastric cancer
similar to inflammatory disease: a report of two
patients
Current Orthopaedic Practice, 21: 310-4,2010

Nishimura A, Matsumine A, et al.:

Transfection of NF- κ B decoy oligodeoxynucleotide
suppresses pulmonary metastasis by murine
osteosarcoma, Cancer Gene Ther, in press,2010

Nakamura T, Matsumine A, et al.:

Extraskeletal subcutaneous osateosarcoma of the upper arm: A case report
Oncology Letters, 2:75-7,2011

Matsumine A, et al.:

Clinical outcomes of 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, J Surg Oncol. 1;103(3):257-63,2011

松峯昭彦:

骨軟部腫瘍, 腫瘍薬学, 南山堂, 東京, 392-400,2010

横山弘和, 松峯昭彦, 他:

皮下に発生した骨化を伴う軟部腫瘍の1例
東海骨軟部腫瘍, 22:3-4,2010

新美壘, 松峯昭彦, 他:

腫瘍内切除術から18年経過して局所再発した骨形成を伴う円形細胞肉腫の1例
東海骨軟部腫瘍, 22:19-20,2010

堀和一郎, 松峯昭彦, 他:

脳神経膠腫を合併したOllier病の1例
中部日本整形外科災害外科学会雑誌
53:1397-8,2010

中川太郎, 松峯昭彦, 他:

骨肉腫治療後に発生したEwing肉腫の1例
中部日本整形外科災害外科学会雑誌
53:1399-400,2010

松峯昭彦:

整形外科プライマリ・ケアとEBM
- 軟部腫瘍診断ガイドライン -
Primary Care Frontier, 6:14-15,2010

Sugiura H, Yokoyama R, et al.:

Multicenter phase II trial assessing effectiveness of imatinib mesylate on relapsed or refractory KIT-positive or PDGFR-positive sarcoma
J Orthop Sci, 15(5):654-60,2010

Y. Miki, et al.:

The significance of size change of soft tissue sarcoma during preoperative radiotherapy
EJSO, 36:678-83,2010

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
整形外科専門医テキスト, 南江堂, 東京 343-53,2010

阿部哲士:

骨芽細胞腫, アトラス骨関節画像診断4
骨・軟部腫瘍, 中外医学, 東京, 5-7,2010

阿部哲士:

骨・軟部腫瘍, <日常診療でよくみる足関節・足部の疾患>, 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, 202-7, 2010

山本巖, 阿部哲士, 他:

Kasabach-Merritt 症候群をきたした乳児大腿部海綿状血管腫の1例
整形外科, 61 巻 6 号, 549-52,2010

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, 舘崎愼一郎, 他:

骨肉腫長期生存者のQOL
整形外科, 61: 927-31, 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

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

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

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

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

平成21年度

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):349-55,2009

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):1852-9,2009

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):271-3,2009

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