

201119077A (別刷 1/2, 2/2 有り)

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岩本 幸英

平成 24 (2012) 年 3 月

目次

I 総括研究報告

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

II 分担研究報告

1. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	岩本 幸英 松田 秀一	29
2. 悪性骨腫瘍に対する同種骨ないし処理骨に血管柄付き腓骨移植を併用した関節温存手術	井須 和男	35
3. 抗悪性度軟部肉腫肺転移に関する研究（第2報）	荒木 信人	37
4. 軟部肉腫進行例に対する緩和的化学療法：ifosfamide, carboplatin, etoposide 併用療法（ICE療法）の治療成績	高橋 満	40
5. 高度悪性骨軟部腫瘍に対する薬物療法とがん骨転移に対する基盤的研究	中馬 広一	42
6. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に対する研究	尾崎 敏文	45
7. 抗癌剤化学療法を施行した大腿部発生非円形細胞軟部肉腫の治療成績	比留間 徹	51
8. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	守田 哲郎	54
9. 中高齢者（40歳以上）骨肉腫に関する研究	森岡 秀夫	57
10. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究	吉田 行弘	61
11. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	和田 卓郎	63
12. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	戸口田 淳也	65
13. 骨・軟部腫瘍手術時におけるCTによる三次元有限要素法を用いた骨強度シミュレーション	保坂 正美	67
14. 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	松峯 昭彦	71
15. 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	横山 良平	75
16. 骨髄間葉系幹細胞を用いたラット骨欠損モデルの骨再生に関する研究	阿部 哲士	77
17. 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	米本 司	79
18. 悪性軟部腫瘍手術のSurgical site infectionに関する実態調査	望月 一男	81
19. 骨・軟部悪性腫瘍に対するWT1ペプチドを用いた腫瘍特異的免疫療法の開発	吉川 秀樹	83
20. 骨肉腫における新規診断・治療標的分子の探索 骨軟部腫瘍における血管再建症例の検討 軟部肉腫におけるFNCLCC分類の役割 切除縁評価法に関する検討	松本 誠一	86
21. CDKとAuroraキナーゼの二重阻害薬JNJ-7706621による、ニューイング肉腫に対する抗腫瘍効果とそのメカニズムに関する研究	大野 貴敏	91
22. Apparent Diffusion Coefficient Mapによる軟部肉腫反応層の検討	平岡 弘二	94

III 研究成果の刊行に関する一覧表

97

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

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23年の10月に行なった解析では、2年無増悪生存割合76.4%、5年無増悪生存割合64.3%、2年全生存割合91.7%、5年全生存割合84.1%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。高悪性度骨軟部腫瘍の再発、進行例に対する化学療法の治療成績についても検討を加えた。一方、骨軟部肉腫における手術的治療、予後規定因子についても検討を行った。さらに、悪性骨軟部腫瘍に対する新規治療法として、前年度に引き続き腫瘍特異的免疫療法の臨床試験評価を行った。また悪性骨軟部腫瘍の分子標的治療の開発を目指した基礎的研究も実施した。

研究分担者

井須 和男

北海道がんセンター 外科系診療部長

荒木 信人

大阪府立成人病センター整形外科 主任部長

高橋 満

静岡県立静岡がんセンター 副院長

中馬 広一

国立がんセンター中央病院骨軟部腫瘍科 科長

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

九州大学大学院医学研究院整形外科 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 専任講師

吉田 行弘

日本大学医学部整形外科 講師

和田 卓郎

札幌医科大学道民医療推進学整形外科 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

保坂 正美

東北大学大学院医学系研究科整形外科 講師

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

米本 司

千葉県がんセンター整形外科 部長

望月 一男

杏林大学医学部整形外科 教授

吉川 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科整形外科 教授

松本 誠一

がん研有明病院整形外科 部長

大野 貴敏

岐阜大学大学院医学系研究科整形外科学 准教授

平岡 弘二

久留米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っても、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、手術と併用しう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の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。

上述の如く、原発性高悪性軟部肉腫に対する初回化学療法として、IFM + DOX の有効性が確認され、標準治療となりつつあるが、進行再発例に対する緩和的化学療法については、DOX 単剤のほかには evidence を有するレジメンはない。よって高悪性度骨軟部腫瘍の再発、進行例に対する化学療法の治療成績についても検討した。さらに、高悪性度軟部肉腫の肺転移に対する外科的切除の治療成績、予後規定因子についての解析も行った。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は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。滑膜肉腫における SYT-SSX 融合遺伝子や、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。

手術療法：

術前化学療法終了後、3コース目の化学療法開始日より5週以内に広範切除術を施行する。

治療効果判定と治療の継続：

術前化学療法3コース終了後MRIを撮影し、2方向計測にて評価する。術前化学療法中に臨床的に増悪と判断された場合は、化学療法を中止して切除を行う。手術後の切除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、進行例に対する化学療法の治療成績の検討

切除不能や再発進行性の軟部肉腫に対する緩和的化学療法として、IFM (1.5g/m², day1-3)、CBDCA (400mg/m², day3)、etoposide (100mg/m², day1-3) の3剤併用化学療法 (ICE療法) を行い、その治療成績について検討した。2002年より2011年の間に当院でICE療法を施行した切除不能および再発進行性軟部肉腫27例を対象とした。男性17例、女性10例で、初診時平均年齢は44.9歳 (15-78歳) であった。組織型はMPNST6例、滑膜肉腫2例、MFH2例、脂肪肉腫2例、小円形細胞肉腫 (PNET、横紋筋肉腫) 6例、その他9例であった。非小円形細胞肉腫群と小円形細胞肉腫群におけるICE療法の導入時期、施行回数を調査し、評価項目として、無増悪生存期間、最良総合効果、有害事象について検討した。

高悪性度骨軟部腫瘍の手術的治療、予後規定因子の検討

日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会により制定された骨・軟部肉腫切除縁評価法の妥当性について検討を加えた。1972年から2008年に手術を行った高悪性軟部肉腫517例を対象とした。再発腫瘍は除外した。これら症例に対して、切除縁と局所制御率の関係を調べた。まず切除評価部位を2群に分けた。B群：腫瘍と切除線の間にはバリアーが存在する。338例。NB群：腫瘍と切除線の間にはバリアーが存在しない。179例。さらにB群における腫瘍とバリアーの癒着の有無と局所制御率について検討した。

初回治療開始時に肺転移がなく、手術などで原発巣のコントロールが得られた後に肺転移を生じた症例72例を対象とした。男性34人、女性38人、年齢は13歳から85歳で中央値56歳であった。肺転移巣切除後の平均経過観察期間は35.8ヶ月、最

終経過観察時の転帰は DOD 45 人、DID 2 人、AWD 9 人、NED 16 人であった。組織型は MFH20 人、平滑筋肉腫 12 人、滑膜肉腫 11 人、MPNST5 人であり、その他の組織型が 24 人であった。予後因子として、年齢、性別、組織学的 grade、最初の肺転移出現までのいわゆる Disease-free-interval、肺転移巣の個数、肺転移巣の最大径、手術の curability、肺転移切除の時期（1999 年以前または 2000 年以降）、肺転移巣切除の術前化学療法の有無、化学療法を行った症例ではその効果について検討した。生存率の評価には Kaplan-Meyer 法を用いた。単変量解析は log-rank 検定、多変量解析は Cox 比例 Hazard モデルを用いた。

悪性骨軟部腫瘍に対する腫瘍特異的免疫療法の臨床試験評価

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 K9I+interferon α (IFN α) を投与するペプチドワクチン療法の第 1 相臨床試験を完了した。K9I 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。滑膜肉腫 21 例を登録した。主要組織適合抗原 HLA-Class I が A24 陽性で、腫瘍が SYT-SSX 融合遺伝子を発現していた。SYT-SSX B ペプチド、あるいは K9I ペプチドを単独、またはアジュバントとして IFN α （スミフェロン 400 万単位）を 2 週毎、計 6 回皮下投与した。ペプチドワクチンの毒性、免疫応答、抗腫瘍効果を評価した。

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、27 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。

高悪性度骨軟部腫瘍に対する分子標的治療の基礎的研究

腫瘍選択的に増殖する遺伝子改変アデノウイルスを用いた癌ウイルス療法が、様々な臓器由来の癌細胞に対して強力な抗腫瘍活性を示す事が知られており、新たな治療として注目されている。多くの悪性腫瘍でテロメラーゼ活性を示す事が広く知られている。我々は、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)を開発し、上皮細胞由来の様々な癌細胞に対する強力な抗腫瘍活性を明らかにした。しかし、いくつかの細胞株

は OBP-301 に抵抗性を示す事が明らかとなった。そこで我々は p53 を搭載した新しいテロメラーゼ依存性腫瘍融解アデノウイルス OBP-702 を開発したので OBP-301 抵抗株に対する抗腫瘍効果とその機能解析について *in vitro* で検討を行った。OBP-301 感受性悪性骨腫瘍細胞株 (OST, U2OS, HOS) と抵抗性株(MNNG/HOS, SaOS-2)、ウイルス製剤 3 種類 (OBP-301, Ad-p53, OBP-702) を使用した。OBP-702 の抗腫瘍効果の検討は XTT アッセイを用いて行った。また、Western blot にて OBP-702 感染後の細胞内 p53 とその下流の p21 発現と、アポトーシス評価の為に cleaved-PARP を測定した。更に active caspase-3 を OBP-301, Ad-p53, OBP-702 感染後 2 日にフローサイトメトリーにて計測した。

滑膜肉腫(以下 SS)における融合遺伝子である SYT-SSX 遺伝子を標的とした新規治療開発のため *in vitro* 及び *in vivo* の研究を行った。In vitro の研究としては、SYT-SSX 蛋白の下流に存在する遺伝子である Frizzled homologue 10 (FZD10) 遺伝子を対象として、まずその転写制御機構を解析し、主たる制御領域を同定した。In vivo の実験としては、SYT-SSX 遺伝子を組織特異的に発現させるトランスジェニックマウスを作製した。

(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 23 年の 10 月に登録終了後 3 年を経過し、解析を行なった。主たる解析では、手術単独例での術後 2 年無増悪生存割合 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 76.4%、5 年無増悪生存割合は 64.3%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 91.7%、5 年全生存割合は 84.1%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 12 月末現在、48 例の一次登録、20 例の二次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、治療関連死亡例を含む重篤な有害事象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、進行例に対する化学療法の治療成績の検討

非小円形細胞肉腫 21 例の内、初診時切除不能症例が 10 例、術後再発、転移をきたした症例が 11 例であり、first line として 12 例、second line 以降として 9 例に施行された。治療は 2-14 回(中央値 6 回)行なわれた。無増悪生存期間は平均 12.1 ヶ月(1-66 ヶ月)、最良総合効果は CR 1 例(MPNST 1 例)、PR 9 例(MPNST 3 例、MFH および多型肉腫 5 例)、SD 9 例、PD 2 例であった。小円形細胞肉腫 6 例は全例肺転移を有しており、second line では VAIA 後の寛解維持療法として行なわれた。治療は 2-10 回(中央値 6 回)行なわれ、無増悪生存期間は平均 18.5 ヶ月(5-34 ヶ月)、最良総合効果は CR 2 例、PR 4 例であった。

高悪性度骨軟部腫瘍の手術的治療、予後規定因子の検討

B 群：腫瘍と切除線間にバリアーが介在する 338 例と、NB 群：腫瘍と切除線間にバリアーが介在しない 179 例を対象とした結果、NB 群の局所制御率は、腫瘍と切除線の距離(TSD)が 1cm で 71%、2cm で 94%、3cm 以上で 100%であった。一方、B 群では、1cm で 94%、2cm で 93%であった。特に腫瘍と切除線の間が 0cm である場合の局所制御率は、B 群で 86%、NB 群で 57% (p=0.006) であり、バリアーには局所制御効果があると考えられた。

肺転移巣切除後の生存期間は 72 例全体で 50%生存期間が 23 ヶ月、5 年生存率が 35.8%であった。予後因子の単変量解析で有意であった項目は、最初の肺転移出現までの Disease-free-interval (12 ヶ月以上 v.s. 12 ヶ月未満)、肺転移巣の個数(単発 v.s. 多発、2 個以下 v.s. 3 個以上)、肺転移巣の最大径(3cm 未満 v.s. 3cm 以上)、手術の curability (治癒的切除 v.s. 肉眼的残存腫瘍あり)、肺転移切除の時期(2000 年以降 v.s. 1999 年以前)であった。多変量解析で独立した予後因子として残ったのは、肺転移巣の最大径(3cm 未満 v.s. 3cm 以上)、手術の curability (治癒的切除 v.s. 肉眼的残存腫瘍あり)の 2 項目であった。

悪性骨軟部腫瘍に対する腫瘍特異的免疫療法の臨床試験評価

腫瘍切除が不能な進行期の滑膜肉腫を対象とし、SYT-SSX 変ペプチド K9I+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。重篤な有害事象として脳出血が1例に認められた。発熱が14例に認められた。ペプチド特異的 CTL の誘導が7例(33%)に認められた。抗腫瘍効果に関しては、PDが14例、SDが7例であった。SD例のうち2例が接種開始後4年以上生存中である。

WT1 ペプチドワクチン療法を、27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4.6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9例(軟骨肉腫4例、骨肉腫・Ewing肉腫各2例、FDF-23産生悪性腫瘍1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、PD15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21%となり、このうち軟部腫瘍では22%、骨腫瘍では18%であった。全例で注射部位の発赤腫脹を認めたが、その他には重篤な副作用を認めなかった。

高悪性度骨軟部腫瘍に対する分子標的治療の基礎的研究

OBP-702はOBP-301感受性株(OST, HOS, U2OS)、抵抗性株(MNNG/HOS, SaOS-2)を問わず、高い抗腫瘍効果を認めた。OBP-702感染後の50% inhibitory concentration(ID50)は全ての細胞株でOBP-301より良好な結果を示した。OBP-702感染後3日でのWestern blotではOBP-301抵抗株MNNG/HOS、SaOS-2共に濃度依存的にp53の発現を認め、Ad-p53の感染後と比較して効率的にp53を発現していた。またp21に関しては、OBP-702感染後ではp21発現は見られず、Ad-p53感染後はp21の発現が観察された。Cleaved-PARP発現とフローサイトメトリーからの結果ではOBP-702では強力にアポトーシスが誘導されていた。

滑膜肉腫(以下SS)における融合遺伝子であるSYT-SSX遺伝子を標的とした新規治療開発のためin vitro及びin vivoの研究を行った。その結果、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。一方、ヒストンのアセチル化及びメチル化に関しては、明らかに相違が認められ、発現制御に重要な役割を果たしていることが判明し、SYT-SSX蛋白が、その制御機構に関与している可能性を示唆する結果が得られた。in vivoの研究では、タモキシフェンで発現誘導可能なシステムを用いて、神経提由来細胞のマーカータンパク質であるP0遺伝子の発現制御下にSYT-SSX遺伝子が発現するマウスの作成に成功した。

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3年経過時に解析を行い、2年無増悪生存割合は76.4%、5年無増悪生存割合は64.3%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91.7%、5年全生存割合は84.1%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充份例に対し、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は得られ、平成23年12月末現在、48例の一次登録、20例の二次登録が得られている。平成24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、進行例に対する化学療法の治療成績の検討

本邦においては、原発性高悪性軟部肉腫に対する化学療法として、IFM+DOXの有効性が確認され、標準治療となっているが、進行再発例に対する緩和的化学療法については、DOX単剤のほかにはevidenceを有するレジメンはない。また、再発軟部肉腫の場合には、すでにDOX不応となっているものが多い。緩和的化学療法は、治癒が見込まれない状況での化学療法であるため、長期の入院を要せずに一定期間腫瘍縮小効果が見込まれることと、治療に伴う合併症に対して多くの補助治療を要さないことが求められる。非小円形細胞肉腫および円形細胞肉腫において、ICE療法により無増悪生存期間がそれぞれ平均12.1ヶ月、18.5カ月で、一定の腫瘍縮小効果が得られたこと、および1コースごとに5日間程度の短期入院で治療が可能であった。ICE療法は比較的安に行なえる化学療法であり、緩和的化学療法として有用と考えられた。特にMPNSTにおける補助化学療法、小円形細胞肉腫における寛解維持療法として期待できると考えられた。

高悪性度骨軟部腫瘍の手術的治療、予後規定因子の検討

局所制御率から見たバリアー換算法の妥当性についてみると、バリアーがある部位では1cmの健常組織があればadequate wideとしてバリアーがない部位では2cmの健常組織があればadequate wideとし、それ以下のwideをinadequate wide、その他はこれまでどおり反応層での切除をmarginal、腫瘍内の切除をintralesionalとするのが妥当である可能性がある。

軟部肉腫肺転移に対する肺切除患者の予後因子

について検討した。その結果肺転移巣の最大径(3cm未満 v.s. 3cm以上)、手術のcurability(治癒的切除 v.s.肉眼的残存腫瘍あり)の2項目が多変量解析で独立した予後因子と同定された。これらの予後因子を検討して手術適応を決定することで、臨床成績の改善が得られる可能性がある。

悪性骨軟部腫瘍に対する腫瘍特異的免疫療法の臨床試験評価

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21例を登録し、第I相臨床試験を完了した。その結果、本プロトコールの安全性が確認された。CTL誘導と抗腫瘍効果には相関が見られなかった。SD例はPD例に比べ、評価病変が有意に小さかった。

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。6-month PFSは軟部腫瘍で22%、骨腫瘍で18%と、転移を有する進行期軟部肉腫および骨肉腫のHistorical controlを上回る効果は得られなかった。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でない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の誘導が観察していることから、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準備を行なっている。また小児科と共同して再発抑制効果を期待した小児骨軟部腫瘍対象のパイロット試験を開始した。これをもとに成人症例での新規プロトコールの作成中である。

高悪性度骨軟部腫瘍に対する分子標的治療の基礎的研究

OBP-702はOBP-301、Ad-p53と比較して非常に高い抗腫瘍効果を認めた。その理由としては感染後のp53の効率的な発現によるアポトーシス誘導が考えられた。また、p21の発現に関して大きな特徴があり、OBP-702感染後ではp53は誘導されるもののp21の発現が見られなかった。p21は細胞周期停止させる一方でアポトーシスを抑制することが知られている。我々の研究ではOBP-702に含まれるE1Aがp21の発現を抑制することが明らかになって

おり、OBP-702 では p21 によるアポトーシスの抑制が起きない為に強力なアポトーシスが誘導できたと考えられた。本研究により、OBP-702 は OBP-301 抵抗株に対しても、今後新しい治療戦略となることが期待される。

また滑膜肉腫に特異的な SYT-SSX 蛋白質が転写因子 FZD10 を介してクロマチンリモデリングに関与している可能性が示された。FZD10 蛋白質は特異的抗体を用いた治療試験が欧州で実施中であり、その発現制御機構の解明は治療への応用にも連携する重要な知見であると考えられる。

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 23 年の 10 月に解析を行い、2 年無増悪生存割合は 76.4%、5 年無増悪生存割合は 64.3%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立案し、平成 22 年 2 月より登録を開始した。高悪性度骨軟部腫瘍の再発、進行例に対する化学療法の治療成績についても検討すると共に、骨軟部肉腫における手術的治療、予後規定因子についても検討を行った。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、前年度に引き続き腫瘍特異的免疫療法の臨床試験評価や、悪性骨軟部腫瘍の分子標的治療の開発を目指した基礎的研究も実施した。

F. 健康危険情報

札幌医科大学で行われた SYT-SSX 変換ペプチド K9I+interferon α (IFN α)を投与するペプチドワクチン療法の第 1 相臨床試験では脳出血の 1 例が発生、厚労省に報告済みでありペプチド接種との因果関係は不明と判断されている。

大阪大学においては、試行された骨軟部肉腫に対する WT1 ペプチドを用いた腫瘍ワクチン療法の第

II 相臨床試験においても、現時点で重篤な副作用は認めしていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Okada S, Iwamoto Y, et al.:

Flow cytometric sorting of neuronal and glial nuclei from central nervous system tissue
J Cell Physiol, 226(2):552-8, 2011

Fujiwara T, Iwamoto Y, et al.:

Macrophage infiltration predicts a poor prognosis for the human Ewing sarcoma
Am J Pathol, 179(3):1157-70, 2011

Endo M, Matsuda S, Iwamoto Y, et al.:

Prognostic Significance of p14ARF, p15INK4b, and p16INK4a Inactivation in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors
Clin Cancer Res, 1;17(11):3771-82, 2011

Matono H, Iwamoto Y, et al.:

Abnormalities of the Wnt/ β -catenin signalling pathway induce tumor progression in sporadic desmoid tumours: correlation between β -catenin widespread nuclear expression and VEGF overexpression
Histopathology, 59:368-75, 2011

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

Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation with an inversion of chromosome 7
Skeletal Radiol, 40(11):1487-90, 2011

Setzu N, Matsuda S, Iwamoto Y, et al.:

The Akt/Mammalian Target of Rapamycin Pathway Is Activated and Associated With Adverse Prognosis In Soft Tissue Leiomyosarcomas
Cancer, in press, 2011

Ishii T, Matsuda S, Iwamoto Y, et al.:

Leiomyosarcoma in the humerus with leukocytosis and elevation of serum G-CSF
Skeletal Radiol, in press, 2011

Matsumoto Y, Iwamoto Y, et al.:

Hematoma of the ligamentum flavum in the thoracic spine: report of two cases and possible role of the transforming growth factor beta-vascular endothelial

growth factor signaling axis in its pathogenesis
J Orthop Sci, in press, 2011

Setzu N, Iwamoto Y, et al.:

Inhibin- α and synaptophysin immunoreactivity in
synovial sarcoma with granular cell features
Hum Pathol, in press, 2011

坂本昭夫, 岩本幸英:

骨・軟部腫瘍
がん治療レクチャー・新しい手術のモダリティ
総合医学社, 東京, 2(4):923-9, 2011

Suzuki K, Araki N, et al.:

Variation in myxoid liposarcoma: Clinicopathological
examination of four cases with detectable TLS-CHOP or
EWS-CHOP fusion transcripts whose histopathological
diagnosis was other than myxoid liposarcoma
ONCOLOGY LETTERS, 3:293-6, 2012

Hamada K, Araki N, et al.:

Prosthetic reconstruction for tumors of the distal tibia
Report of two cases
Foot, 21(3):157-61, 2011

Takenaka S, Araki N, et al.:

Eleven cases of cardiac metastases from soft-tissue
sarcomas
Jpn J Clin Oncol, 41(4):514-8, 2011

Tomoeda M, Araki N, et al.:

Malignant mixed tumor of the soft tissue occurring after
total knee arthroplasty
Orthopedics, 34(11):e768-71, 2011

Sakai M, Araki N, et al.:

Cardiac synovial sarcoma swinging through the aortic
valve
Ann Thorac Surg, 92(3):1129, 2011

Emori M, Araki N, et al.:

Case of an unusual clinical and radiological presentation
of pulmonary metastasis from a costal chondrosarcoma
after wide surgical resection: a transbronchial biopsy is
recommended
World J Surg Oncol, 16;9:50, 2011

村田洋一, 荒木信人, 他:

骨盤発生軟骨肉腫の治療成績の検討
中部整災誌, 54:75-6, 2011

濱田健一郎, 荒木信人, 他:

【運動器傷害における治療法の新しい試み】
腫瘍 悪性骨腫瘍に対する人工骨幹置換術
整形外科, 62 巻 8 号, 7:939-42, 2011

荒木信人, 他:

悪性骨・軟部腫瘍治療後の長期的問題点 腫瘍用人工
膝関節置換術後の長期的問題とその対策
日整会誌, 85 巻 4 号, 202-7, 2011

荒木信人, 他:

骨盤に発生した悪性骨腫瘍の治療 IV
切除, 放射線治療後の長期成績と問題点
癌と化学療法, 38: 385-8, 2011

若松透, 荒木信人, 他:

骨外性骨肉腫に対する系統的治療の有用性の検討
臨床整形外科, 46 巻 8 号 729-36, 2011

Kaira K, Takahashi M, et al.:

Thenar muscle metastasis as recurrence of pulmonary
squamous cell carcinoma
Asia Pac J Clin Oncol, 7(1):15-6, 2011

Mizumoto M, Takahashi M, et al.:

Radiotherapy for patients with metastases to the spinal
column: a review of 603 patients at Shizuoka Cancer
Center Hospital
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 79(1):208-13, 2011

Nakashima H, Takahashi M, et al.:

Survival and ambulatory function after endoprosthetic
replacement for metastatic bone tumor of the proximal
femur
Nagoya J Med Sci, 72(1-2):13-21, 2010

高橋満, 他:

多発溶骨性病変の一例 2年後の経過報告
東海骨軟部腫瘍, 23:33-4, 2011

緒方大, 高橋満, 他:

慢性創傷から発生した invasive squamous cell
carcinoma(SCC)の根治性と機能温存の検討
Skin Cancer, 26(1):62-8, 2011

Tateishi U, Chuman H, et al.:
PET/CT allows stratification of responders to
neoadjuvant chemotherapy for high-grade sarcoma:
a prospective study
Clin Nucl Med, 36(7):526-32, 2011

Suehara Y, Chuman H, et al.:
Secernin-1 as a novel prognostic biomarker candidate of
synovial sarcoma revealed by proteomics
J Proteomics, 16;74(6):829-42, 2011

Onoda S, Chuman H, et al.:
Use of vascularized free fibular head grafts for upper
limb oncologic reconstruction
Plast Reconstr Surg, 127(3):1244-53, 2011

Yonemori K, Chuman H, et al.:
Contrasting prognostic implications of platelet-derived
growth factor receptor- β and vascular endothelial
growth factor receptor-2 in patients with angiosarcoma
Ann Surg Oncol, 18(10):2841-50, 2011

中馬広一 :
3章 骨肉腫
小児がん診療ガイドライン 2011年版
金原出版, 東京, 97-137, 2011

川井章, 中馬広一, 他 :
悪性骨・軟部腫瘍治療後の晩期障害
日整会誌, 85:208-14, 2011

中馬広一 :
Current Organ Topics 骨軟部腫瘍
骨盤に発生した悪性骨腫瘍の治療
癌と化学療法, 38(3):370-71, 2011

中馬広一 :
転移性脊椎腫瘍と脊髄麻痺
産科と婦人科, 5号(53):567-72, 2011

Sasaki T, Ozaki T, et al.:
Preclinical Evaluation of Telomerase - Specific
Oncolytic Virotherapy for Human Bone and Soft Tissue
Sarcomas
Clin Cancer Res, 17(7):1828-38, 2011

Kawakami N, Ozaki T, et al.:
Thallium-201 scintigraphy is an effective diagnostic

modality to distinguish malignant from benign
soft-tissue tumors
Clin Nucl Med, 36(11):982-86, 2011

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
中部整災誌, 第 54 巻(1):041-2, 2011

国定俊之, 尾崎敏文, 他 :
処理骨を用いて生物学的再建を行った骨・軟部腫瘍
症例 : 20 年間の検討
日整会誌, 第 85 巻(4):025-9, 2011

Okada K, Morita T, et al. :
Primary (de novo) dedifferentiated liposarcoma in
the extremities : A multi-institution Tohoku
Musculoskeletal Tumor Society study of 18 cases
in northern Japan
Jpn J Clin Oncol, 41(9):1094-100, 2011

畠野宏史, 守田哲郎, 他:
過去 50 年間の骨肉腫治療の検討
がん新病誌, 50(2): 80-4, 2011

Yabe H, Morioka H, et al.:
Prognostic significance of HLA class I expression in
Ewing's sarcoma family of tumors
J Surg Oncol, 103(5):380-5, 2011

Tohmonda T, Morioka H, et al.:
The IRE1 α -XBP1 pathway is essential for osteoblast
differentiation through promoting transcription of
Osterix
EMBO Rep, 12(5):451-7, 2011

Tanaka K, Morioka H, et al.:
Treatment of collagen-induced arthritis with
recombinant plasminogen-related protein B: a novel
inhibitor of angiogenesis
J Orthop Sci, 16(4):443-50, 2011

Mori T, Morioka H, et al.:
IL-1 β and TNF α -initiated IL-6-STAT3 pathway is
critical in mediating inflammatory cytokines and
RANKL expression in inflammatory arthritis
Int Immunol, 23(11):701-12, 2011

- Miyamoto K, Morioka H, et al.:
Osteoclasts are dispensable for hematopoietic stem cell maintenance and mobilization
J Exp Med, 208(11):2175-81, 2011
- Yoda M, Morioka H, et al.:
Dual functions of cell-autonomous and non-cell-autonomous ADAM10 activity in granulopoiesis
Blood, 118(26):6939-42, 2011
- Furukawa M, Morioka H, et al.:
Arthroscopic removal of intra-articular osteoid osteoma in the knee: case report and review of the literature
J Orthop Sci, 16(3):321-5, 2011
- Kamata Y, Morioka H, et al.:
Natural evolution of desmoplastic fibroblastoma on magnetic resonance imaging: a case report
J Med Case Reports, 5(1):139, 2011
- Yabe H, Morioka H, et al.:
Possible clinical significance of serum soluble interleukin-2 receptor level in primary bone lymphoma: two case reports
Case Rep Oncol, 4(1):125-31, 2011
- Shimosawa H, Morioka H, et al.:
Primary Primitive Neuroectodermal Tumor of the Conus Medullaris in an Elderly Patient: A Case Report and Review of the Literature
Case Rep Oncol, 4:267-74, 2011
- Nakayama R, Morioka H, et al.:
Anaplastic Transformation of Follicular Thyroid Carcinoma in a Metastatic Skeletal Lesion Presenting with Paraneoplastic Leukocytosis
Thyroid, in press, 2011
- 吉田進二, 森岡秀夫, 他 :
骨盤褐色腫を合併した原発性副甲状腺機能亢進症の1例
関東整災誌, 42(2):127-31, 2011
- 森岡秀夫 :
【患者さんといっしょに読める 整形外科病態生理 32 はじめてマニュアル】 その他
骨腫瘍(解説/特集)
- 整形外科看護(春季増刊), 234-42, 2011
- 森岡秀夫 :
知っておきたい「小児整形外科疾患」
腫瘍性疾患
小児科臨床, 64(7):1627-37, 2011
- Yoshida Y, et al.:
Revision of tumor prosthesis of the knee joint
Eur J Orthop Surg Traumatol, in press, 2011
- Yoshida Y, et al.:
Total femur replacement for Ewings sarcoma after wide resection of the proximal femur: a long-term follow-up case study
Asian Biomedicine, 5(1):139-42, 2011
- Yoshida Y, et al.:
Experiences with Total Femur Replacement for Malignant Bone and Soft Tissue Tumors
Asian Biomedicine, in press, 2011
- Yoshida Y, et al.:
Giant-cell tumor of the patella : a case report
Acta Medica Okayama, in press, 2011
- Yabe H, Wada T, et al.:
Prognostic significance of HLA Class I expression in ewing's sarcoma family of tumors
J SurgOncol, 103:380-5, 2011
- Kano M, Wada T, et al.:
Autologous CTL response against cancer stem-like cells/cancer-initiating cells of bone malignant fibrous histiocytoma
Cancer Sci, 102:1443-7, 2011
- Kaya M, Wada T, et al.:
Bone and/or joint attachment is a risk factor for local recurrence of myxofibrosarcoma
J OrthopSci, 16:413-7, 2011
- 和田卓郎, 他:
骨軟骨腫, 内軟骨腫, 単純性骨嚢腫
今日の治療指針 2011 年版
医学書院, 東京, 984, 2011

- 江森誠人, 和田卓郎, 他:
【ワクチン-最新動向と展望-】がんワクチン療法の
進歩
骨・軟部肉腫に対するペプチドワクチン療法
日本臨床, 69:1670-3, 2011
- Uejima D, Toguchida J, et al.:
Involvement of a cancer biomarker C7orf24 in the
growth of human osteosarcoma
Anticancer Res, 31:1297-305, 2011
- Furu M, Toguchida J, et al.:
Identification of AFAP1L1 as a prognostic marker for
spindle cell sarcomas
Oncogene, 30:4015-25, 2011
- 保坂正美, 他 :
骨組織球症 - 臨床・画像上の特徴と悪性腫瘍との
鑑別 -
整形・災害外科, 54:1159-70, 2011
- Nishimura A, Matsumine A, et al.:
Transfection of NF- κ B decoy oligodeoxynucleotide
suppresses pulmonary metastasis by murine
osteosarcoma
Cancer Gene Ther, 18:250-9, 2011
- Matsumine A, et al.:
A novel hyperthermia treatment for bone metastases
using magnetic materials
Int J Clin Oncol, 16:101-8, 2011
- Nakamura T, Matsumine A, et al.:
Recurrent ankle equinus deformity due to intramuscular
hemangioma of the gastrocnemius
Foot Ankle Int, 32:905-7, 2011
- Hamaguchi T, Matsumine A, et al.:
TNF inhibitor suppresses bone metastasis in a breast
cancer cell line
Biochem Biophys Res Commun, 407:525-30, 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, 103:257-63, 2011
- Nakamura T, Matsumine A, et al.:
The symptom-to-diagnosis delay in soft tissue sarcoma
influence the overall survival and the development of
distant metastasis
J Surg Oncol, 104:771-5, 2011
- Nakamura T, Matsumine A, et al.:
Clinical impact of the tumor volume doubling time on
sarcoma patients with lung metastases
Clin Exp Metastasis, 28:819-25, 2011
- Satonaka H, Matsumine A, et al.:
Acridine orange inhibits pulmonary metastasis of mouse
osteosarcoma
Anticancer Res, 31:4163-8, 2011
- Nishimura A, Matsumine A, et al.:
The adverse effect of an unplanned surgical excision of
foot soft tissue sarcoma
World J Surg Oncol, 9:160, 2011
- Nakamura T, Matsumine A, et al.:
Extraskeletal subcutaneous osateosarcoma of the upper
arm: A case report
Oncology Letters, 2: 75-7, 2011
- Nakamura T, Matsumine A, et al.:
Retrospective analysis of metastatic sarcoma patients
Oncology Letters, in press, 2011
- 松原孝夫, 松峯昭彦, 他 :
薬局増刊号、病気と薬パーフェクト BOOK 2011,
骨肉腫, 南山堂, 東京, 1784-87, 2011
- 中村知樹, 松峯昭彦, 他 :
軟部肉腫における不適切切除後の広範切除症例に
対する MRI の有効性
中部日本整形外科災害外科学会雑誌, 54:39-40, 2011
- 松原孝夫, 松峯昭彦, 他 :
骨肉腫・ニュ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
中部日本整形外科災害外科学会雑誌, 54:73-4, 2011
- 山口敏郎, 松峯昭彦, 他 :
下肢骨軟部腫瘍術後の深部静脈血栓症の発生率
中部日本整形外科災害外科学会雑誌, 54:79-80, 2011

- 浅沼邦洋, 松峯昭彦, 他:
当院における高齢者骨肉腫の予後規定因子の検討
中部日本整形外科災害外科学会雑誌, 54:81-2, 2011
- 奥野一真, 松峯昭彦, 他:
環椎溶骨性変化に斜頸を合併した spinal osseous
epidural AVF の1例
中部日本整形外科災害外科学会雑誌, 54:147-48, 2011
- 荒木信人, 松峯昭彦, 他:
悪性骨・軟部腫瘍治療後の長期的問題点 腫瘍用人工
膝関節置換術後の長期的問題とその対策
日整会誌, 85:202-7, 2011
- 中村知樹, 松峯昭彦, 他:
骨外性粘液型軟骨肉腫の治療成績
整形外科, 62:513-6, 2011
- Matono H, Yokoyama R, et al.:
Abnormalities of the Wnt/beta-catenin signaling
pathway induce tumour progression in sporadic
desmoids tumours: correlation between beta-catenin
widespread nuclear expression and VEGF
overexpression
Hsitopathology, 59:368-75, 2011
- 陳基明, 横山良平, 他:
Ewing 肉腫ファミリー腫瘍
小児がん診療ガイドライン (日本小児がん学会編)
金原出版, 東京, 299-332, 2011
- 横山良平:
Ewing 肉腫ファミリー腫瘍に対する外科治療の意義
小児外科, 43:525-28, 2011
- 前川啓, 横山良平, 他:
初回治療より長期の経過で局所再発をきたした悪
性末梢神経鞘腫の1例
整形外科と災害外科, 60:658-60, 2011
- 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
整形外科と災害外科, 60:661-63, 2011
- Abe S, et al.:
Synovial hemangioma of the hip joint with pathological
femoral neck fracture and extra-articular extension
J Orthop Sci, in press, 2011
- Innami K, Abe S, et al.:
Endoscopic Surgery for Young Athletes With
Symptomatic Unicameral Bone Cyst of the Calcaneus
Am J Sports Med, 39: 575-81, 2011
- 佐藤健二, 阿部哲士, 他:
緊張性気胸をきたした骨肉腫肺転移の1例
整形外科, 62巻12号, 1291-3, 2011
- 西澤祐:
骨髄間葉系幹細胞を用いたラット骨欠損モデルの
骨再生
帝京医学雑誌, 34(2):157-65, 2011
- Yonemoto T, et al.:
Posttraumatic stress symptom (PTSS) and
posttraumatic growth (PTG) in parents of
childhood, adolescent and young adult patients
with high-grade osteosarcoma
Int J Clin Oncol, in press, 2011
- 米本司, 他:
骨肉腫長期生存者の就学, 就職, 結婚, 生殖能
日整会誌, 85:215-8, 2011
- 萩原洋子, 米本司, 他:
血管塞栓術を繰り返した後に手術を施行した体幹
部骨巨細胞腫 11 例の検討
整形・災害外科, 54:1515-9, 2011
- 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
- Morii T, Mochizuki K, et al.:
D-dimer levels as a prognostic factor for determining
oncological outcomes in musculoskeletal sarcoma
BMC Musculoskeletal Disorders, 12:250, 2011
- Morii T, Mochizuki K, et al.:
Surgical site infection in malignant soft tissue tumors

J Orthop Sci, in press, 2011

稲田成作, 望月一男, 他:
母指末節骨に発生した骨内グロムス腫瘍の1例
関東整災誌, 第42巻第1号, 65-9, 2011

青柳貴之, 望月一男, 他:
足関節に発生した Dysplasia epiphysialis hemimelica
の1例
日小整会誌, 20(2): 456-9, 2011

Hashimoto N, Yoshikawa H, et al.:
Capillary hemangioma in a rib presenting as large
pleural effusion
Ann Thoracic Surg, 91:e59-61, 2011

Takenaka S, Yoshikawa H, et al.:
Eleven cases of cardiac metastases from soft-tissue
sarcomas
Jap J Clin Oncol, 41:514-8, 2011

Hamada K, et al.:
Prosthetic reconstruction for tumors of the distal tibia
Report of two cases
Foot, 21:157-61, 2011

Emori M, et al.:
Case of an unusual clinical and radiological presentation
of pulmonary metastasis from a costal chondrosarcoma
after wide surgical resection: a transbronchial biopsy is
recommended
World J Surg Oncol, 9:50, 2011

Emori M, et al.:
Extracorporeally irradiated autograft-prosthetic
composite arthroplasty with vascular reconstruction for
primary bone tumor of the proximal tibia
Ann Vasc Surg, 25:266.e1-4, 2011

若松透, 吉川秀樹, 他:
骨外性骨肉腫に対する系統的治療の有用性の検討
臨床整形外科, 46:729-36, 2011

蛭田啓之, 松本誠一, 他:
軟部肉腫の組織学的治療効果判定と切除縁評価
軟部腫瘍, 腫瘍病理鑑別診断アトラス
文光堂, 東京, 246-54, 2011

松本誠一, 他:
悪性骨・軟部腫瘍術後の長期的な機能
日整会誌, 85(4):196-201, 2011

藤田和敏, 松本誠一, 他:
血管柄付き腓骨移植術と後脛骨動脈穿痛枝皮弁を
用いて一期的再建した下肢骨悪性腫瘍の1例
形成外科, 54(3):323-9, 2011

藤田和敏, 松本誠一, 他:
右肘部腫瘍切除後の内側測副靭帯再建の経験
日形会誌, 31:158-61, 2011

植野映子, 松本誠一, 他:
骨(腫瘍性病変)
臨床画像, 27(2):164-73, 2011

松本誠一:
頭頸部悪性腫瘍 肉腫
JHONS, 27(9):1495-9, 2011

松本誠一:
軟部腫瘍
整形外科看護 2011 春季増刊, 243-53, 2011

請川円, 松本誠一, 他:
弾性線維腫の診断・治療の進め方 14 症例の経験か
ら
臨床整形外科, 46(3):235-9, 2011

太田博俊, 松本誠一, 他:
進行直腸肛門癌に対する骨盤内臓全摘出術および
薄筋による有茎筋皮弁形成移植術
手術, 第55巻第11号, 1809-15, 2001

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

Nagano A, Ohno T, et al.:
Lipoblastoma mimicking myxoid liposarcoma:
a clinical report and literature review
Tohoku J Exp Med, 223(1):75-8, 2011

Matsuhashi A, Ohno T, et al.:
Growth Suppression and Mitotic Defect Induced by

JNJ-7706621, an Inhibitor of Cyclin-Dependent Kinases and Aurora Kinases
Curr Cancer Drug Targets, in press, 2011

大島康司, 大野貴敏, 他:
右前腕腫瘍の1例
東海骨軟部腫瘍, 23:7-8, 2011

濱田哲矢, 平岡弘二, 他:
緩和治療において Mohs ペーストが有用であった悪性軟部腫瘍の1例
整形外科, 62巻10号:1097-9, 2011

2. 学会発表

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 (Jan. 13-16, 2011 Long Beach, USA)

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 (Jan. 13-16, 2011 Long Beach, USA)

松本嘉寛, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
Ewing 肉腫の予後予測における炎症性マーカーの有用性
第 84 回日本整形外科学会学術総会
(2011.5.12-15 横浜)

薛宇孝, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
「福岡骨軟部腫瘍 CPC/西日本骨軟部腫瘍懇話会」恥骨腫瘍の1例
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

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 Akt-mTOR シグナル伝達経路の活性化と予後との関係
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

松本嘉寛, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
骨近傍に発生した高悪性度軟部肉腫の治療成績

第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

松田秀一, 岩本幸英, 他:
パズール処理骨を用いた再建術の臨床成績
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

坂本昭夫, 岩本幸英:
Gs-alpha タンパクのヘテロ欠損マウスはコラーゲン沈着と石灰化と関連した皮下線維性腫瘍を発生する
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

田仲和宏, 岩本幸英, 他:
JCOG 骨軟部腫瘍グループにおける多施設共同臨床試験の実践体制
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

岡田悠子, 岩本幸英, 他:
Y-box binding protein-1 は骨肉腫細胞の増殖を調節し、骨肉腫の臨床予後と関連する
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

藤原稔史, 岩本幸英, 他:
Tumor associated macrophages(TAMs)は Ewing 肉腫の予後と関連する
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

岡田悠子, 岩本幸英, 他:
Y-box binding protein-1 regulates cell proliferation and associates with clinical prognosis of osteosarcoma
第 70 回日本癌学会学術総会(2011.10.3-5 名古屋)

藤原稔史, 岩本幸英, 他:
Macrophages infiltration predicts poor prognosis for the human Ewing sarcoma
第 70 回日本癌学会学術総会(2011.10.3-5 名古屋)

薛宇孝, 松田秀一, 岩本幸英, 他:
Phosphorylation of STAT3 in Soft Tissue Leiomyosarcoma is associated with a Better Prognosis
第 70 回日本癌学会学術総会(2011.10.3-5 名古屋)

松本嘉寛, 岩本幸英, 他:
悪性骨・軟部腫瘍の転移・浸潤における腫瘍周囲微小環境の影響
第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2011.10.20-21 群馬)

松本嘉寛, 岩本幸英:
骨肉腫進行例に対する Second-line chemotherapy の検討
第 49 回日本癌治療学会学術集会
(2011.10.27-29 名古屋)

小山内俊久, 井須和男, 他:
悪性軟部腫瘍進行例に対する緩和的化学療法の現状
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

小山内俊久, 井須和男, 他:
初回手術から 33 年後に脊椎転移が診断された顎下腺多形腺腫の 1 例
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

片桐浩久, 高橋満, 他:
骨転移治療の進歩と今後の課題 転移性骨腫瘍の予後予測(90 年代との比較)
第 84 回日本整形外科学会学術総会
(2011.5.12-15 横浜)

西田佳弘, 高橋満, 他:
軟部肉腫の治療成績はどこまで改善したか: 悪性末梢神経鞘腫瘍の画像診断・治療・予後関連因子
第 84 回日本整形外科学会学術総会
(2011.5.12-15 横浜)

高橋満, 他:
骨転移患者の QOL 維持にビスホスフォネートはいかに寄与しているか
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

鈴木隆辰, 高橋満, 他:
単純写真正面像における椎体片側圧潰は脊椎転移の sign である
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

村田秀樹, 高橋満, 他:
骨・軟部腫瘍切除後の骨欠損に対する加温処理骨を用いた再建について
第 117 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会
(2011.10.28-29 山口)

中馬広一, 他:
がん骨転移治療の進歩 緩和救済的治療から予防進行抑止治療の時代へ
第 84 回日本整形外科学会学術総会
(2011.5.12-15 横浜)

沼本邦彦, 中馬広一, 他:
網膜芽細胞腫患者に発生した骨肉腫の臨床・病理学的検討
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

細野亜古, 中馬広一, 他:
再発 Ewing 肉腫ファミリー腫瘍に対する化学療法
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

中谷文彦, 中馬広一, 他:
網羅的マイクロRNA解析によるEwing肉腫の予後因子同定と分子標的治療の可能性
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

中馬広一, 他:
骨・軟部腫瘍に対する画像支援手術開発と有用性に関する研究
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

松延知哉, 中馬広一, 他:
男性会陰部に発生した近位型類上皮肉腫の 2 例
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

菊田一貴, 中馬広一, 他:
粘液線維肉腫125例の臨床病理学的解析
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
(2011.7.14-15 京都)

清田毅他:
骨原発悪性リンパ腫の臨床病理学的検討
第 44 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会

(2011.7.14-15 京都)

Kunisada T, Ozaki T, et al.:

Recycled bone reconstruction following resection of musculoskeletal sarcoma

2011 European Musculoskeletal Tumor Society (EMSOS) (2011.5.18-20 Ghent, Belgium)

Kunisada T, Ozaki T, et al.:

Treatment of sacral chordoma: Resection or carbon ion radiotherapy?

2011 European Musculoskeletal Tumor Society (EMSOS) (2011.5.18-20 Ghent, Belgium)

Inoue M, Ozaki T, et al.:

Soft tissue reconstruction for musculoskeletal sarcoma of the hand and forearm

2011 European Musculoskeletal Tumor Society (EMSOS) (2011.5.18-20 Ghent, Belgium)

Kunisada T, Ozaki T, et al.:

Recycled bone reconstruction following resection of musculoskeletal sarcoma

2011 International Society of Limb Salvage (ISOLS) (2011.9.15-18 China)

Kunisada T, Ozaki T, et al.:

Soft tissue reconstruction for musculoskeletal sarcoma of the hand and forearm

2011 International Society of Limb Salvage (ISOLS) (2011.9.15-18 China)

Takeda K, Ozaki T, et al.:

Short-term follow up of hip transposition using external fixator after resection of pelvic tumor

2011 International Society of Limb Salvage (ISOLS) (2011.9.15-18 China)

Kunisada T, Ozaki T, et al.:

Prosthetic reconstruction with polypropylene mesh following resection of sarcoma around joint

2011 Connective Tissue Oncology Society (CTOS) / Musculoskeletal Tumor Society(MSTS) combined meeting (2011.10.27-29 Chicago, USA)

Kunisada T, Ozaki T, et al.:

Recycled bone reconstruction following resection of musculoskeletal sarcoma

2011 Connective Tissue Oncology Society (CTOS) / Musculoskeletal Tumor Society(MSTS) combined meeting (2011.10.27-29 Chicago, USA)

Sasaki T, Ozaki T, et al.:

Preclinical evaluation of telomerase-specific oncolytic virotherapy for human bone and soft tissue sarcomas. 2011 Connective Tissue Oncology Society (CTOS) / Musculoskeletal Tumor Society(MSTS) combined meeting (2011.10.27-29 Chicago, USA)

国定俊之, 尾崎敏文, 他:

創外固定を応用した骨盤部悪性骨腫瘍切除後の股関節形成術 (Hip transposition 法)
第 24 回日本創外固定・骨延長学会
(2011.2.11-12 札幌市)

田中雅人, 尾崎敏文, 他:

SAPHO 症候群に合併した脊椎炎
第 116 回 中部日本整形外科学会災害外科学会・学術集会(2011.4.7-8 高知)

尾崎敏文:

骨盤腫瘍の治療戦略;
第 84 回日本整形外科学会学術総会
(2011.5.12-15 横浜)

国定俊之, 尾崎敏文, 他:

メッシュを用いて関節機能再建を行った腫瘍型人工関節置換術
第 84 回日本整形外科学会学術総会
(2011.5.12-15 横浜)

堅山佳美, 尾崎敏文, 他:

骨軟部腫瘍患者の術前 QOL 評価
第 23 回日本運動器科学会プログラム
(2011.7.8-9 新潟)

井上円加, 尾崎敏文, 他:

悪性骨腫瘍との鑑別が必要であった 18 歳以下の骨髄炎の経験
第 34 回 日本骨・関節感染症学会
(2011.7.8-9 神戸)

藤原智洋, 尾崎敏文, 他:

骨肉腫の癌幹細胞様性質を示す細胞集団の性状解析
第 9 回 関東骨軟部腫瘍の基礎を語る会