

201221052A

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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岩本 幸英

平成 25 (2013) 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 松延 知哉	43
2. JCOG0905参加施設における骨肉腫症例数の実態	平賀 博明	49
3. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療確立のための研究	戸口田 淳也	51
4. 骨肉腫に対する新たな治療法の確立に対する研究 悪性末梢神経鞘腫瘍に対する新しい治療標的に関する研究	尾崎 敏文	54
5. 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	59
6. 悪性骨・軟部腫瘍に対する弱毒化ポリオウイルスを用いた細胞融解療法	松峯 昭彦	62
7. 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	68
8. 中高齢者骨肉腫における予後因子に関する多施設共同後方視的研究	米本 司	72
9. 明細胞肉腫におけるEWS-ATF1の機能に関する研究	大野 貴敏	74
10. 骨肉腫の治療成績 一年代別変化—	森岡 秀夫	77
11. 悪性骨軟部腫瘍における予後予測因子としての血清d-dimer値	望月 一男	82
12. 骨・軟部悪性腫瘍の肺転移を制御する機能分子の探索	吉川 秀樹	84
13. 高分化型脂肪肉腫における新規原因遺伝子の探索 リンパ節転移のある軟部肉腫患者の長期予後 高分化型脂肪肉腫における術前針生検の正診率 軟部粘液線維肉腫の治療成績	松本 誠一	87
14. 軟部腫瘍におけるanaplastic lymphoma kinase蛋白と遺伝子の発現について	平岡 弘二	92
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	下瀬 省二	94
16. 悪性骨・軟部腫瘍に対するパストール処理自家骨移植を用いた再建術	保坂 正美	96
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	和田 卓郎	99
18. 骨肉腫に対するモノクローナル抗体(S4B6)の抗腫瘍効果についての研究	杉浦 英志	101
19. 軟骨分化誘導間葉系幹細胞移植による全周性骨欠損の骨再生に関する研究	阿部 哲士	105
20. 高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療確立のための研究	西田 佳弘	107
21. 軟部腫瘍診断における穿刺細胞診の役割	横山 庫一郎	112
22. 血管合併切除を行った鼠径部の高悪性度軟部肉腫に関する研究	荒木 信人	114
23. 手術困難症例に対する放射線・化学療法併用による治療の効果に関する研究	高橋 満	118
24. 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	120

25.	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	123
26.	骨軟部腫瘍における病理診断の精度管理に関する研究	野島 孝之	125
27.	非円形細胞悪性軟部腫瘍におけるAKT/mTORおよびSTAT3シグナル経路の治療標的としての可能性に関する研究	小田 義直	127
28.	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	蛭田 啓之	132
29.	骨粘液性肉腫の鑑別診断に関する研究	山口 岳彦	135

III.	研究成果の刊行に関する一覧表		139
------	----------------	--	-----

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24年の11月の集計では、2年無増悪生存割合76.4%、8年無増悪生存割合65.3%、2年全生存割合91.7%、8年全生存割合83.3%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若年発生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、平成22年2月より症例集積をすすめている。高齢発症骨肉腫に対する治療成績を後方視的に調査し、予後因子に関する検討を加えた。一方、高悪性度軟部肉腫や、遠隔転移を有する骨肉腫に対する新規治療法の開発のため、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

平賀 博明

北海道がんセンター腫瘍整形外科 医長

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

松延 知哉

九州大学病院整形外科 助教

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

松峯 昭彦

三重大学大学院医学系研究科整形外科学 准教授

中馬 広一

国立がんセンター中央病院骨軟部腫瘍科 科長

米本 司

千葉県がんセンター整形外科 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

森岡 秀夫

慶応義塾大学医学部整形外科 専任講師

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

平岡 弘二

久留米大学医学部整形外科 准教授

下瀬 省二

広島大学病院整形外科 准教授

保坂 正美

東北大学大学院医学系研究科整形外科 講師

和田 卓郎

札幌医科大学道民医療推進学整形外科 教授

杉浦 英志

愛知県がんセンター中央病院整形外科 部長

阿部 哲士

帝京大学医学部整形外科 准教授

西田 佳弘

名古屋大学医学部整形外科 准教授

横山 庫一郎

国立病院機構九州がんセンター整形外科 医長

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

守田 哲郎

新潟県立がんセンター新潟病院整形外科 部長

吉田 行弘

日本大学医学部整形外科 講師

野島 孝之

金沢医科大学臨床病理学 教授

小田 義直

九州大学大学院医学研究院形態機能病理学 教授

蛭田 啓之

東邦大学医療センター佐倉病院病院病理部 准教授

山口 岳彦

自治医科大学人体病理学部門病理診断部 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。

一方、他の高悪性度非円形細胞軟部肉腫に比較して、悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST) は化学療法の有効性は低いことが知られ、上述の第 II 相試験対象からは除外されており、新規治療法の開発が望まれる。よって MPNST のがん化メカニズムを明らかにし、MPNST に対する新規分子標的に関する研究を行った。

また、軟部肉腫においては、染色体点座に伴う融合遺伝子の存在が特徴的であり、滑膜肉腫における SYT-SSX 融合遺伝子の機能解析を行い、新規治療法の開発に結びつく可能性を検討した。

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。

一方で、近年本邦において増加傾向にある中高年齢者発生骨肉腫は、その臨床病理学的特徴から、小児青年期発生骨肉腫とは異なる臨床病理学的特徴を持つことが予想される。また、化学療法を含めた治療体系も確立しているとは言い難いため、多施設共同後方視的研究を行い、予後関連因子を解析した。

肺転移を生じた骨肉腫患者の予後は依然として極めて不良であり、既存の治療薬剤にかわる新規薬剤の治療開発が早急に望まれる。将来のさらなる遠隔転移を有する骨肉腫の治療成績向上に向けて、基礎的研究も実施した。

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牀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、放射線療法の既往がない、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：AP 2コース、MTX 6コース、ADM (90mg/m²) 2コース

B群：AP 2コース、MTX 4コース、IFO (16g/m²) 6コース

予定症例数：

登録期間6年、追跡期間10年、200例を予定症例数とする。

中高年齢者骨肉腫における予後因子に関する多施設共同後方視的研究

1990年から2011年までに病理学的に骨肉腫の診断を受けた、診断時年齢が40歳以上の患者93例を対象とした。予後因子解析として、発生部位、stageなどの治療前因子と、手術の有無および切除縁評価、化学療法の有無および回数などの治療関連因子を、匿名化された診療情報より収集し、統計学的解析を行った。

骨肉腫に対する新しい治療法の開発に関する基礎的研究

骨肉腫細胞株における Linear ubiquitin chain assembly complex(LUBAC)の機能解析；マウス骨肉腫細胞株Dunn及びその高肺転移亜株LM8のLUBACのタンパク発現を解析した。次にLUBAC

を定常的にノックダウンし NF- κ B 活性を抑制した LM8 亜株を樹立し、増殖能、浸潤能を評価した。in vivo では肺転移能について組織学的に評価した。更に肺への接着・浸潤能を評価するため尾静脈注射後の腫瘍細胞の肺での停留を経時的に評価した。

骨肉腫に対する抗 IL-2 モノクローナル抗体(S4B6)の抗腫瘍効果についての研究；高肺転移をきたす骨肉腫細胞株である LM8 を C3H マウスの背部の皮下に注射し腫瘍を移植した。C3H マウスに腫瘍移植 1 週間前から実験終了まで、週 2 回 S4B6 を 0.2mg 腹腔内投与した(移植前投与群:Pre-S4B6)。また、S4B6 の投与を腫瘍移植後 2 日目から実験終了まで投与した群を Post-2 S4B6 (移植 2 日後投与群)とし、また、S4B6 の投与を腫瘍移植後 5 日目から実験終了後まで投与した群を Post-5 S4B6 (移植 5 日後投与群)とした。さらに、PBS を投与した群をコントロール群 (PBS control) とし、腫瘍の抑制効果や転移抑制効果を比較検討した。腫瘍の皮下移植から 4 週を目処に屠殺し、肺を取り出し、重量を計測した。各組織は病理標本とし、標本にて肺への転移結節数を計測した。尚、移植したマウス骨肉腫 LM8 の皮下腫瘍重量と肺・肝・腎の転移結節数の比較検討には t 検定を行い、P 値が 0.05 以下を有意とした。また、S4B6 を週 2 回 0.2mg 腹腔内投与し、最終投与後 3 日で脾臓やリンパ節を採取し、CD25 陽性細胞の比率を FACS で検討し、Treg のポピュレーションの消失を確認した。

悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)に対する新しい治療標的に関する研究

miRNA 発現プロファイリング

miRNA プロファイリングとして MPNST 6 検体、神経線維腫 (NF) 6 検体を調べた。組織から RNA を抽出し、157 の miRNA を含む TaqManR MicroRNA Assay Human Panel Early Access Kit を使用して定量的 real-time RT-PCR (qRT-PCR) を行った。

末梢神経腫瘍における miRNA 発現

プロファイリングで得られた結果について確証を得るため追加の実験を行った。MPNST 12 検体、NF 11 検体、正常神経 5 検体と 3 つの MPNST 細胞株から RNA を抽出しプロファイリングで有意差のあった miRNA について qRT-PCR を行った。

MPNST 細胞株での miR-21 のノックダウン

細胞活性解析と caspase 検定のため、MPNST 細胞株 YST-1 細胞に miRNA インヒビター、negative control を導入した。インヒビター導入から 48 時間

後に Caspase-Glo™ 3/7 Assay を用いてアポトーシスを調べ、72 時間後に CellTiter-Glo™ 20/20 Luminometer を用いて細胞増殖を調べ比較した。

MPNST の臨床病理学的検討

MPNST 135 例の Akt, mTOR, S6, 4E-BP1, MEK1/2, ERK1/2 蛋白の活性化を免疫染色で評価し臨床病理学的因子と比較した。5 例の凍結標本でこれらの蛋白の腫瘍組織および正常組織での活性化状況を Western blot で比較した。細胞株 5 株を用いて mTOR 阻害剤である everolims 投与による増殖能 (cell proliferation assay)、遊走能 (wound healing assay)、浸潤能 (invasion assay) の変化を比較した。

悪性骨軟部腫瘍に対する分子標的治療の基礎的研究

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、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た。

1) FZD10 遺伝子発現制御領域の同定：ルシフェラーゼレポーターシステムを用いて FZD10 遺伝子の発現制御領域の同定を試みた。次に同定した領域に関して FZD10 発現陽性細胞である SS 細胞株、陰性細胞である正常皮膚細胞及びヒト胚性幹細胞を用いて、それぞれの 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。

2) FZD10 遺伝子発現に対する SYT-SSX の作用の解析：SYT-SSX 遺伝子に対する siRNA を用いたノックダウン実験と、発現ベクターを用いた発現誘導実験を行い、それぞれにおいて FZD10 遺伝子の発現の変化及びその際のヒストン修飾の変化を解析した。

(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 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 76.4%、5 年無増悪生存割合は 64.3%、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。平成 24 年 11 月の集計でも、8 年無増悪生存割合は 65.3%、8 年全生存割合は 83.3%と、良好な成績を維持している。より長期の予後を解析するために、更に 5 年間追跡期間を延長し、10 年間追跡を行うようにプロトコルを改訂する予定である。

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 25 年 2 月末現在、81 例の一次登録、36 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、治療関連死亡例が生じた。妊娠中に骨肉腫と診断され、死産直後にプロトコル治療を開始され、第 4 コースの ADM+CDDP 後に敗血症で死亡した例であった。JCOG 効果・安全評価委員会による審査では、第 1 コースである ADM+CDDP が原因となり生じた治療関連死亡 (probable) と判断された。治療関連死亡割合も上限値未満であり、登録継続可能とされた。平成 25 年度以降も症例集積と、安全性に配慮しながら定期モニタリングを実施していく予定である。

中高年齢骨肉腫における予後因子に関する多施設共同後方視的研究

年齢分布は 40-87 歳 (中央値 61 歳) であり、経過観察期間は 1-244 ヶ月 (中央値 27 ヶ月) であった。発生部位は体幹 (脊椎、骨盤含む) 発生が 52% と四肢発生より多く、また初診時転移率は 25% と高頻度であった。手術は 65% に施行されており、広範切除縁達成率は 70% に達していた。また化学療法は 63% に施行されており、コース数は 1-18 回 (中央値 6 回) であった。5 年全生存率および無病生存率はそれぞれ 41.5%、29.1% であった。

予後因子解析の結果、単変量解析では発生部位、stage、手術の有無、切除縁評価が有意な予後因子となった。また多変量解析では初診時転移あり (HR=2.12)、根治的手術未施行 (HR=2.84) が有意な予後不良因子となった。さらに現行では化学療法の積極的適応とされる、初診時転移無しおよび根治的手術療法可能な症例群での subgroup 解析の結果、単変量解析および多変量解析のいずれの解析においても、化学療法の追加は予後に影響を与えなかった。

骨肉腫に対する新しい治療法の開発に関する基礎的研究

LM8 は親株 Dunn と比較し HOIL-1L/HOIP/SHARPIN いずれの発現も亢進し、NF- κ B 活性は亢進していた。LM8 の高肺転移能が LUBAC を介した NF- κ B 活性化に依るものであるかを明らかにするため、HOIL-1L を定常的に

knockdown(KD)し NF- κ B 活性を抑制した LM8 亜株を樹立し解析を行った。LUBAC を介した NF- κ B 抑制により、足場非依存性増殖の抑制を認め、MMP2 活性、ICAM-1 の発現量、浸潤細胞数の抑制を認めた。in vivo では皮下腫瘍移植モデルでの肺転移能について組織学的に検討し、HOIL-1L KD により有意な肺転移の抑制を認めた。さらに LUBAC を介した NF- κ B 活性化が転移初期における腫瘍細胞の肺への接着・浸潤に与える影響を評価するため尾静脈注射後の腫瘍細胞の肺での停留を In vivo imaging system を用いて経時的に評価した。尾静脈注射後の肺に停留する腫瘍細胞の経時的評価では、HOIL-1L KD による LUBAC の発現抑制によりコントロールと比較し投与後 1 時間では変化を認めないが、24 時間後では有意な集積抑制を認め、1 週間後の肺転移も抑制された。LUBAC 発現抑制により肺への接着、浸潤が強く抑制された原因として ICAM-1 に着目した。ICAM-1 は種々の癌で転移に関連することが報告されている膜タンパクで、HOIL-1L KD で発現が抑制されており、HOIL-1L KD した細胞に ICAM-1 を過剰発現させると尾静脈注射後 24 時間での肺への集積と 1 週間後の肺転移が回復した。

肺転移を好発するマウス骨肉腫 LM8 を用いて、抗 IL-2 モノクローナル抗体 (S4B6) を投与した場合における抗腫瘍効果について検討した。S4B6 を移植した皮下腫瘍の重量の比較では、LM8 を皮下移植する 2 日後に S4B6 を投与した群 (Post-2 S4B6) と LM8 移植 5 日後に S4B6 を投与した群 (Post-5 S4B6) ではコントロール群とは腫瘍重量に差はなかったが、1 週間前から投与した移植前投与群 (Pre-S4B6) ではコントロール群と比較して有意に縮小していた ($p=0.016$)。

肺における転移結節数をカウントして比較すると、LM8 を皮下移植する 5 日後に S4B6 を投与した群 (Post-5 S4B6) ではコントロール群とは肺転移数に差はなかったが、1 週間前から投与した移植前投与群 (Pre-S4B6) と 2 日後に S4B6 を投与した群 (Post-2 S4B6) ではコントロール群と比較して有意に肺転移は抑制されていた ($p=0.029$, $p=0.034$)。また、S4B6 投与により、実際に $CD4^+CD25^+T$ cell が減少するかを調べるため、Flow cytometry にて $CD4^+CD25^+T$ cell を検出した。Flow cytometry を用いて、コントロールマウスと S4B6 投与マウスにおける脾臓中の CD4 と CD25 の割合を検討した。 $CD4^+CD25^+T$ cell の割合はコントロールマウスでは 3.68%、S4B6 マウスでは 0.24% であり、S4B6 投与により末梢の $CD4^+CD25^+T$ cell 数は減少した。

悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)に対する新しい治療標的に関する研究

miRNA 発現プロファイリング

miRNA 発現プロファイリングでは 9 種の miRNA が MPNST と NF の間で異なる発現を示した。miR-21, miR-135b, miR-152, miR-130, miR-92, miR-15b は MPNST で発現が高く、miR-125b, miR-127, miR-302d は NF で発現が高かった。

miRNA 発現プロファイリングの確認

プロファイリング解析で NF と MPNST の間で有意差があった 9 種の miRNA のうち fold change が 2 倍以上であった miR-21, miR-125b, miR-127, miR-135b, miR-302 について MPNST, NF, 正常神経の新たな臨床サンプル、MPNST 細胞株 3 種における発現を調べた。このうち miR-21 は MPNST で NF、正常神経と比較して有意に発現が高かった。また、MPNST 細胞株での発現も正常神経より有意に高かったため、我々はさらに MPNST 細胞における miR-21 の機能解析を行った。

MPNST 細胞への miR-21 インヒビターの導入

miR-21 インヒビターを導入した YST-1 細胞の miR-21 の発現量は mock と比較して 66%に減少した ($P<0.05$)。Caspase アッセイでは miR-21 インヒビターの導入により mock と比べアポトーシスが 150%に増加した ($P<0.01$)。miR-21 インヒビターを導入した細胞では mock と比べ細胞増殖が 80%に低下した ($P<0.05$)。

MPNST 細胞での miR-21 の機能解析

miR-21 インヒビターを導入した細胞では PDCD4 のタンパク合成は 40%増加していたが、PDCD4 の mRNA レベルは変化していなかった。また、MPNST、NF、正常神経の臨床サンプルでの PDCD4 のタンパク発現量の比較では、NF で MPNST の 2 倍、正常神経で MPNST の 3 倍であった。しかし、PDCD4 の mRNA レベルは有意差を認めなかった。

MPNST において Akt, mTOR, S6, 4E-BP1, MEK1/2, ERK1/2 蛋白の活性化は 58%, 47%, 54%, 57%, 63%, 93%, 81%に認められた。各蛋白の発現は神経線維腫症に続発するものと、特発性のもものでは有意差を認めなかった。単変量解析では Akt, mTOR, S6 蛋白の活性化は予後不良因子であった。多変量解析では Akt, S6 蛋白の活性化が独立した予後不良因子となった。細胞株の解析では mTOR 阻害剤である everolims 投与により増殖能、遊走能および浸潤能の有意な抑制を認めた。

悪性骨軟部腫瘍に対する分子標的治療の基礎的研究

1) *FZD10* 遺伝子発現制御領域の同定: *FZD10* 遺伝子発現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、発現陽性、陰性に関わらず、DNA は低メチル化状態であり、その関与は低いと考えられた。一方、ヒストンのアセチル化及びメチル化に関しては、SS 細胞株では活性型であり、皮膚線維芽細胞では抑制型であった。興味深いことに胚性幹細胞では両者が共存する両価型となっていた。

2) SYT-SSX の作用の解析: SS 細胞株において、SYT-SSX をノックダウンすると、その程度に応じて *FZD10* 遺伝子の発現も低下し、その際にはヒストンメチル化が抑制型に変化した。一方、皮膚線維芽細胞において SYT-SSX を強制発現させても、ヒストンメチル化は変化した。しかし胚性幹細胞では発現が誘導され、発現誘導機構には、それぞれの細胞におけるヒストン修飾の状態が重要な因子であることが判明した。

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充分例に対し、術後に IFO を加えた化学療法を行うことの有用性を検証し標準治療として確立するためには、第 III 相ランダム化比較試験が必要と考え、臨床試験を立案した。平成 22 年 1 月に JCOG によるプロトコール承認は得られ、平成 25 年 2 月末現在、81 例の一次登録、36 例の二次登録が得られている。治療関連死亡 1 例の発生に関しては、JCOG 効果・安全評価委員会による審査では、治療関連死亡割合も上限値未満であり、登録継続可能とされた。班会議においては、骨肉腫は致命的疾患であり、術前補助化学療法の妥当性に問題は無いが、死産直後という希な状況下での治療開始であり、今後同様な出産直後の症例の本臨床研究の登録に関しては慎重を期す必要があり、的確基準、除外基準、プロトコール中止基準の見直しなど、継続審議が必要とした。平成 25 年度以降も安全性に留意し、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。

中高齢者骨肉腫における予後因子に関する多施設共同後方視的研究

中高齢者発生骨肉腫では体幹発生および初診時転移の頻度が高く、それらは予後不良であった。根治的手術の施行は予後を改善しうるが、現行の化学療法の有用性は認められなかった。しかし、本成績は満足しうるものではなく、今後本疾患群に対するより effective かつ feasible な化学療法プロトコールの確立が望まれる。

骨肉腫に対する新しい治療法の開発に関する基礎的研究

LUBAC 発現抑制により肺への接着、浸潤が強く抑制された。ICAM-1 は HOIL-1L KD で発現が抑制されており、HOIL-1L KD した細胞に ICAM-1 を過剰発現させると肺への初期接着と最終的な肺転移巣形成能が回復した。LM8 細胞の肺への接着・浸潤に LUBAC を介した NF- κ B 活性化による ICAM-1 の発現上昇が関与しており、細胞表面に存在する膜タンパクである ICAM-1 は骨肉腫肺転移を制御する治療標的因子となる可能性が示唆された。

この研究では *in vivo* で抗 IL-2 モノクローナル抗体 (S4B6) がマウス骨肉腫モデルの骨肉腫の成長と遠隔転移を抑制するかどうかを調べた。S4B6 投与群ではコントロール群と比べて腫瘍サイズが小さく、肺への転移巣の数も抑制された。特に腫瘍接種前に投与した場合において、腫瘍増殖や転移抑制が確認できた。また、Flow Cytometry では S4B6 投与により末梢(脾臓)の CD4⁺CD25⁺T cell 数は 0.24% であり、コントロールの 3.68% と比べて減少していた。今回の結果ではマウス骨肉腫モデルの LM8 において、S4B6 の投与により Treg が消耗され腫瘍成長抑制、転移抑制することが示唆された。

悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)に対する新しい治療標的に関する研究

MPNST はまれな悪性腫瘍であり、化学療法を含めた最適な治療戦略が十分に分かっていない。近年、悪性骨軟部腫瘍においても癌の予後や化学療法感受性、薬剤耐性に関連する miRNA の役割が注目されている。miR-21 は、癌だけでなく軟部腫瘍においても高発現しており、miR-21 は腫瘍化に関連すると考えられる。今回の検討で miR-21 は MPNST において NF、正常神経より有意に高く発現している、miR-21 が末梢神経腫瘍の悪性化に関連する重要な因子である可能性が示唆された。さらに、MPNST 細胞株への miR-21 インヒビターの導入実験では、caspase 活性の誘導、細胞増殖の抑制、PDCD4 タンパク発現量の増加を認めた。他の悪性腫瘍での、miR-21 インヒビター導入による PDCD4 の発現制御の報告やアポトーシスでの PDCD4 の発現増加の報告もあり、PDCD4 の過剰発現は caspase カスケードを介してアポトーシスを誘導すると考えられている。今回の検討でも miR-21 の抑制が PDCD4 を増加させ caspase を活性化させることで、

アポトーシスを誘導したと考えられた。PDCD4 は腫瘍抑制因子として知られ、ヒトの癌細胞では発現が減少している。今回の研究では MPNST の臨床検体で NF よりも PDCD4 の発現が減少していた。miR-21 の高発現が PDCD4 の発現を抑制し、アポトーシスを減少させることで腫瘍性増殖を増加させていると考えられた。MPNST 細胞株、臨床サンプルで PDCD4 の mRNA 発現に差は認めなかったが、タンパク発現は減少していた。miRNA は mRNA の相補的な配列に結合し、標的遺伝子の発現を転写後のタンパクレベルで制御する。他の癌腫で miR-21 の抑制により PDCD4 のタンパク発現は著明に変化した。mRNA 発現は変化しなかったとの報告があり、MPNST での miR-21 による PDCD4 の抑制は、転写後に生じていると考えられた。

MPNST では Akt/mTOR pathway の活性化が悪性度の指標となり平滑筋肉腫同様に腫瘍進展に大きな役割を果たしていると考えられた。

悪性骨軟部腫瘍に対する分子標的治療の基礎的研究

SYT-SSX によるクロマチン修飾の改変に関しては、発現抑制機構への関与が報告されているが、亢進機構へ関与は明らかにされていない。今回 SY-SSX がヒストンアセチル化を亢進型に改変することで下流遺伝子の発現を誘導する機構が明らかになった。同時に、その作用には元来の細胞のヒストン修飾の状態が重要であることも明らかになり、滑膜肉腫の起源細胞の探索において考慮すべき点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 24 年 11 月の集計では、2 年無増悪生存割合は 76.4%、8 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 91.7%、8 年全生存割合は 83.3% と、生命予後が改善される可能性が高いと予測されている。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、症例集積をすすめている。高齢発症骨肉腫に対する治療成績を調査し、予後因子に関する検討を加えた。一方、高悪性度軟部肉腫や、遠隔転移を有する骨肉腫に対する新規治療法の開発のため、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

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において、1 例治療関連死が報告された。JCOG 効果・安全評価委員会による審査では、第 1 コースである ADM+CDDP が原因となり生じた治療関連死亡 (probable) と判断された。治療関連死亡割合も上限値未満であり、登録継続可能とされたものの、班会議においては、今後同様な出産直後の症例の本臨床研究の登録に関しては、慎重を期す必要があり、的確基準、除外基準、プロトコル中止基準の見直しなど、継続審議することとした。

G. 研究発表

1. 論文発表

Iwamoto Y, et al.:

The Activity of the Bone and Soft Tissue Tumor Study Group of the Japan Clinical Oncology Group
Jpn J Clin Oncol, 42(6):467-70, 2012

Fujiwara-Okada Y, Iwamoto Y, et al.:

Y-box binding protein-1 regulates cell proliferation and is associated with clinical outcomes of osteosarcoma
Br J Cancer, in press 2012

Setsu N, Iwamoto Y, et al.:

Inhibin- α and synaptophysin immunoreactivity in synovial sarcoma with granular cell features
Hum Pathol, 43(6):850-7, 2012

Ishii T, Iwamoto Y, et al.:

Leiomyosarcoma in the humerus with leukocytosis and elevation of serum G-CSF
Skeletal Radiol, 41(6):719-23, 2012

Setsu N, Iwamoto Y, et al.:

The Akt/Mammalian Target of Rapamycin Pathway Is Activated and Associated With Adverse Prognosis In Soft Tissue Leiomyosarcomas
Cancer, 15;118(6):1637-48, 2012

Li Y, Iwamoto Y, et al.:

Impairment of p53 acetylation by EWS-Fli1 chimeric protein in Ewing Family Tumors
Cancer Lett, 1;320(1):14-22, 2012

Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.:

Myxoid liposarcoma with negative features on bone scan and [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography
World J Surg Oncol, 10(1):214, 2012

Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.:

Nonossifying fibroma presenting as an aneurysmal bone cyst: a case report
J Med Case Rep, 29;6(1):407, 2012

Endo M, Iwamoto Y, et al.:

Prognostic significance of AKT/mTOR and MAPK pathways and antitumor effect of mTOR inhibitor in NF1-related and sporadic malignant peripheral nerve sheath tumors
Clin Cancer Res, 19(2):450-61, 2013

Setsu N, Iwamoto Y, et al.:

Phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 3 in soft tissue leiomyosarcoma is associated with a better prognosis
Int J Cancer, 132(1):109-15, 2013

Matsuura S, Iwamoto Y, et al.:

Epithelial and cartilaginous differentiation in clear cell chondrosarcoma
Hum Pathol, 44:237-43, 2013

Endo M, Matsunobu T, Iwamoto Y, et al.:

Low-grade central osteosarcoma arising from bone Infarct
Human Pathology, in press 2013

坂本昭夫, 岩本幸英:

今日の軟部腫瘍の治療と分子生物学
軟部腫瘍における治療の進歩

軟部腫瘍 I-診断と研究の進歩-
病理と臨床
文光堂, 東京, 30(2):116-20, 2012

岩本幸英:
悪性線維性組織球種の過去、現在、未来
日整会誌, 86:1101, 2012

松延知哉, 岩本幸英:
悪性骨・軟部腫瘍の治療の進歩
日本医事新報, 4621:52-3, 2012

坂本昭夫, 岩本幸英:
成人型線維肉腫
骨軟部腫瘍
研修医のための見逃すと困る整形外科疾患
関節外科, 31(4):204-5, 2012

坂本昭夫, 岩本幸英:
未分化多形性肉腫/悪性線維性組織球腫
骨軟部腫瘍
研修医のための見逃すと困る整形外科疾患
関節外科, 31(4):206-7, 2012

Kimura T, Hiraga H, et al.:
CD133 Negatively Regulates Tumorigenicity via AKT
Pathway in Synovial Sarcoma
Cancer Investigation, 30:390-7, 2012

Takeda N, Hiraga H, et al.:
Zoledronic acid enhances the effect of radiotherapy for
bone metastases from renal cell carcinomas: more than a
24-month median follow-up
J Orthop Sci, 17:770-4, 2012

平賀博明:
悪性骨腫瘍
骨・軟部腫瘍
新臨床腫瘍学 改訂第3版
南江堂, 東京, 489-93, 2012

Hayakawa K, Toguchida J, et al.:
Identification of target genes of synovial
sarcoma-associated fusion oncoprotein using human
pluripotent stem cells
Biochem Biophys Res Commun, in press 2012

Kawaguchi S, Toguchida J, et al.:
SYT-SSX breakpoint peptide vaccines in patients
with synovial sarcoma: A study from the Japanese
Musculoskeletal Oncology Group
Cancer Sci, 103(9):1625-30, 2012

Kajita Y, Toguchida J, et al.:
The transcription factor Sp3 regulates the expression
of a metastasis-related marker of sarcoma, actin
filament-associated protein 1-like 1 (AFAP1L1)
PLoS One, in press 2013

Yamada K, Toguchida J, et al.:
EWS/ATF1 expression induces sarcomas from neural
crest-derived cells in mice
J Clin Invest, in press 2013

Itani S, Ozaki T, et al.:
MicroRNA-21 correlates with tumorigenesis in
malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) via
programmed cell death protein 4 (PDCD4)
J Cancer Res Clin Oncol, 138(9):1501-9, 2012

Kataoka M, Ozaki T, et al.:
Statistical analysis of prognostic factors for survival in
patients with spinal metastasis
Acta Med Okayama, 66(3):213-9, 2012

Hasei J, Ozaki T, et al.:
Dual programmed cell death pathways induced by p53
transactivation overcome resistance to oncolytic
adenovirus in human osteosarcoma cells
Mol Cancer Ther, in press 2013

Sasaki T, Ozaki T, et al.:
A simple detection system for adenovirus receptor
expression using a telomerase-specific
replication-competent adenovirus
Gene Ther, 20(1):112-8, 2013

比留間徹:
骨軟部腫瘍の化学療法
がん化学療法, 66-9, 2012

Matsubara T, Matsumine A, et al.:
Can a Less Radical Surgery Using Photodynamic
Therapy With Acridine Orange Be Equal to a
Wide-margin Resection?

Clin Orthop Relat Res, in press 2012

Niimi R, Matsumine A, et al.:

Prosthetic limb salvage surgery for bone and soft tissue tumors around the knee

Oncol Rep, 28:1984-90, 2012

Atsumi S, Matsumine A, et al.:

Oncolytic virotherapy for human bone and soft tissue sarcomas using live attenuated poliovirus

Int J Oncol, 41:893-902, 2012

Kusuzaki K, Matsumine A, et al.:

Translational research of photodynamic therapy with acridine orange which targets cancer acidity

Curr Pharm Des, 18:1414-20, 2012

Asanuma K, Matsumine A, et al.:

The thrombin inhibitor, argatroban, inhibits breast cancer metastasis to bone

Breast Cancer, in press 2012

Nakamura T, Matsumine A, et al.:

Clinical significance of pretreatment serum C-reactive protein level in soft tissue sarcoma

Cancer, 118:1055-61, 2012

渥美覚, 松峯昭彦, 他:

血腫と診断された腫瘍の臨床および画像的特徴
整形外科, 63(9):941-5, 2012

松井佑梨世, 松峯昭彦, 他:

下腿遠位部悪性骨腫瘍に対する処理骨を用いた患肢温存術の治療成績

中部日本整形外科災害外科学会雑誌

55(3):489-90, 2012

柿本拓也, 松峯昭彦, 他:

手関節部腫瘍切除後再建に血管柄付き骨移植術を用いた固定術を施行した2例

中部日本整形外科災害外科学会雑誌

55(4):903-4, 2012

松峯昭彦:

難治性良性腫瘍の治療 骨巨細胞腫の治療
臨整外, 47(6):545-9, 2012

Nishiyama Y, Chuman H, et al.:

Prediction of Treatment Outcomes in Patients with Chest Wall Sarcoma: Evaluation with PET/CT

Jpn J Clin Oncol, 42(10):912-8, 2012

Ogura K, Chuman H, et al.:

Extraskelletal myxoid chondrosarcoma: a review of 23 patients treated at a single referral center with long-term follow-up

Arch Orthop Trauma Sur, 132(10):1379-86, 2012

Ogura K, Chuman H, et al.:

Alveolar soft part sarcoma: a single-center 26-patient case series and review of the literature

Sarcoma, in press 2012

Lin F, Chuman H, et al.:

Massive ossification around the prosthesis after limb salvage treatment for osteosarcoma

J Orthop Sci, in press 2012

中馬広一:

骨軟部腫瘍 脊索腫

関節外科, 31:198-200, 2012

中馬広一:

骨軟部腫瘍 骨髄腫

関節外科, 31:201-3, 2012

中馬広一:

骨転移および治療関連事象に対する薬物療法の有用性 特集転移性脊椎腫瘍に対する最新治療戦略
整形・災害外科, 55:1067-74, 2012

中馬広一:

骨・軟部腫瘍 薬物療法の基盤的研究の現状
癌と化学療法, 368-80, 2012

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, 17:272-5, 2012

Iwata S, Yonemoto T, et al.:

Efficacy of carbon-ion radiotherapy and high-dose chemotherapy for patients with unresectable Ewing's sarcoma family of tumors

Int J Clin Oncol, in press 2012

米本司, 他:

骨肉腫患者の生活指導: 診断・治療から社会復帰まで

小児科臨床, 65:633-8, 2012

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, 12:625-39, 2012

Yamada K, Ohno T, et al.:

EWS/ATF1 activates Fos and induces soft tissue sarcomas from neural crest-derived cells

J Clinical Investigation, in press 2013

大野貴敏:

骨腫瘍 Ewing 肉腫の診断・治療指針

II. 病態・疾患別のガイドライン

運動器診療 最新ガイドライン

総合医学社, 東京, 286-8, 2012

大野貴敏, 他:

処理骨を用いて再建を行った悪性骨腫瘍の治療成績

中部整災誌, 55:491-2, 2012

永野昭仁, 大野貴敏, 他:

脂肪腫に対して超音波破碎吸引装置 (CUSA) を用いた小皮切手術の治療成績

中部整災誌, 55:503-4, 2012

仙石昌也, 大野貴敏, 他:

左大腿軟部腫瘍の1例

東海骨軟部腫瘍, 24:1-2, 2012

Miyamoto H, Morioka H, et al.:

OC-STAMP and DC-STAMP cooperatively modulate cell-cell fusion to form osteoclasts and foreign body giant cells

J Bone Miner Res, 27(6):1289-97, 2012

Hosaka S, Morioka H, et al.:

A novel multi-kinase inhibitor pazopanib suppresses growth of synovial sarcoma cells through inhibition of the PI3K-AKT pathway

J Orthop Res, 30(9):1493-8, 2012

Hoshi H, Morioka H, et al.:

Aldehyde-stress resulting from Aldh2 mutation promotes osteoporosis due to impaired osteoblastogenesis

J Bone Miner Res, 27(9):2015-23, 2012

Asano N, Morioka H, et al.:

Metastatic patterns of myxoid/round cell liposarcoma: a review of a 25-year experience

Sarcoma, 2012:345161, 2012

Yoshida S, Morioka H, et al.:

PDGFBB promotes PDGFR α -positive cell migration into artificial bone in vivo

Biochem Biophys Res Commun, 421(4):785-9, 2012

Miyauchi Y, Morioka H, et al.:

Conditional inactivation of Blimp1 in adult mice promotes increased bone mass

J Biol Chem, 287(34):28508-17, 2012

Miyamoto H, Morioka H, et al.:

An essential role for STAT6-STAT1 protein signaling in promoting macrophage cell-cell fusion

J Biol Chem, 287(39):32479-84, 2012

Matsumoto M, Morioka H, et al.:

Total en Bloc Spondylectomy for Spinal Metastasis of Differentiated Thyroid Cancers: A Long-Term Follow-Up

J Spinal Disord Tech, in press 2012

Osumi T, Morioka H, et al.:

The germline TP53 mutation c.722 C>T promotes bone and liver tumorigenesis at a young age

Pediatr Blood Cancer, 59(7):1332-3, 2012

Yoshida GJ, Morioka H, et al.:

Li-Fraumeni syndrome with simultaneous osteosarcoma and liver cancer: Increased expression of a CD44 variant isoform after chemotherapy

BMC Cancer, in press 2012

四宮謙一, 森岡秀夫, 他:

第III相多施設共同無作為割付け並行群間比較試験
自己組織化したハイドロキシアパタイト/

コラーゲン複合体vs β -リン酸三カルシウム
整形外科, 63(9):921-6, 2012

穴澤卯圭, 森岡秀夫, 他:
難治性良性腫瘍の治療 骨線維性異型成
(osteofibrous dysplasia: OFD)の診断と治療
臨整外, 47(6):533-8, 2012

森岡秀夫, 他:
知っておきたい整形外科小児外来診療ABC 骨腫瘍
Orthopaedics, 25(9):71-9, 2012

菊田一貴, 森岡秀夫, 他:
皮下発生粘液線維肉腫の画像診断と治療
別冊整形外科, 62:106-12, 2012

小黒草太, 森岡秀夫, 他:
骨肉腫術前化学療法効果判定におけるMRI拡散調
画像の有用性に関する研究
別冊整形外科, 62:113-8, 2012

中山ロバート, 森岡秀夫, 他:
腫瘍用人工関節を用いた患肢温存術後局所再発診
断におけるFDG - PETの有用性と限界
別冊整形外科, 62:196-201, 2012

Morii T, Mochizuki K, et al.:
Surgical site infection in malignant soft tissue tumors
J Orthop Sci, 17:51-7, 2012

Morii T, Mochizuki K, et al.:
Reply to “Comment on Morii et al.: Surgical site
infection in malignant soft tissue tumors”
J Orthop Sci, 17:337, 2012

Emori M, Yoshikawa H, et al.:
Surgery with vascular reconstruction for soft-tissue
sarcomas in the inguinal region: oncologic and
functional outcomes
Annals of Vascular Surg, 26:693-9, 2012

Hiraga T, Yoshikawa H, et al.:
Bone-derived IGF mediates crosstalk between bone and
breast cancer cells in bony Metastases
Cancer Research, 72:4238-49, 2012

Suzuki K, Yoshikawa H, 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

Tomonaga M, Yoshikawa H, et al.:
Activation of nuclear factor-kappa B by linear ubiquitin
chain assembly complex contributes to lung metastasis
of osteosarcoma cells
Int J Oncol, 40:409-17, 2012

渡辺真生, 吉川秀樹, 他:
坐骨神経痛で発症し FDG-PET/CT にて特徴的な所
見を有した neurolymphomatosis の1例
臨整外, 47:695-9, 2012

中紀文, 吉川秀樹, 他:
滑膜肉腫の治療成績と新規治療法の提案
日整会誌, 86:654-9, 2012

Ichikawa J, Matsumoto S, et al.:
Intraneural metastasis of gastric carcinoma leads to
sciatic nerve palsy
BMC Cancer, in press 2012

Sawamura C, Matsumoto S, et al.:
Lymphadenectomy and Histologic Subtype Affect
Overall Survival of Soft Tissue Sarcoma Patients With
Nodal
Clin Orthop Relat Res, in press 2012

Sawamura C, Matsumoto S, et al.:
Indications for and surgical complications of
rotationplasty
J Orthop Sci, in press 2012

Koyanagi H, Matsumoto S, et al.:
Long-term results from use of pasteurized bone、J
Orthop Sci, Long-term results from use of pasteurized
bone
J Orthop Sci, in press 2012

松本誠一:
骨腫瘍の診断の一般指針
運動器診療 最新ガイドライン
総合医学社, 東京, 280-3, 2012

- 松本誠一：
日常生活で骨・軟部腫瘍を見落とさないための工夫
整形外科, 63(6):576-82, 2012
- 松本誠一, 他：
運動器腫瘍の超音波診断
運動器の超音波診断
関節外科, 31(4):134-40, 2012
- 松本誠一：
骨悪性線維性組織球腫(骨 MFH)
研修医のための見逃すと困る整形外科疾患
関節外科, 31:186-7, 2012
- 松本誠一：
類骨骨腫
研修医のための見逃すと困る整形外科疾患
関節外科, 31:188-9, 2012
- 松本誠一：
骨血管腫
研修医のための見逃すと困る整形外科疾患
関節外科, 31:190-1, 2012
- 谷澤泰介, 松本誠一, 他：
仙尾骨発生脊索腫の治療成績
日整会誌, 86:9-14, 2012
- 松本誠一, 他：
外科医の視点からの軟部悪性線維性組織球腫
日整会誌, 86:1112-6, 2012
- 松本誠一, 他：
軟部悪性線維性組織球腫の診断と治療—浸潤性発育の定義に関する考察—
日整会誌, 86:1195-200, 2012
- 中山隆之, 松本誠一, 他：
色素性絨毛結節性滑膜炎と腱鞘巨細胞腫の臨床像と治療成績
臨整外, 47(6):527-31, 2012
- 齊籐正徳, 松本誠一, 他：
Spindle cell lipoma (紡錘形細胞脂肪腫) の治療経験
臨整外, 47(7):685-90, 2012
- 四宮謙一, 松本誠一, 他：
第Ⅲ相他施設共同無作為割付け並行群間比較試験：
自己組織化したハイドロキシアパタイト/コーラーゲン複合体 vs β リン酸三カルシウム
整形外科, 63(9):921-6, 2012
- 松本誠一, 他：
骨軟部肉腫の切除範囲縮小
整形外科サージカルテクニック, 2(4):86-8, 2012
- 松本誠一：
軟部悪性腫瘍の診断と治療
日本運動器看護学会誌, 7:3-8, 2012
- 鈴木亘, 松本誠一, 他：
抗がん薬連日投与におけるアプレピタント 3 日間服用レジメンの制吐効果についての評価
医療薬学, 38(3):163-9, 2012
- Kondo K, Hiraoka K, et al.:
Malignant diffuse-type tenosynovial giant cell tumor of the buttock
Pathol Int, 62:559-64, 2012
- 白石絵里子, 平岡弘二, 他:
関節痛を初発症状とリンパ増殖性疾患の 1 例
整・災外, 55:1703-6, 2012
- Matsuo T, Shimose S, et al.:
Correlation between p38 mitogen-activated protein kinase and human telomerase reverse transcriptase in sarcomas
J Exp Clin Cancer Res, in press 2012
- Hatta T, Hosaka M, et al.:
Myositis ossificans of the rotator cuff muscle
J Orthop Sci, in press 2012
- Inoue T, Hosaka M, et al.:
Sex steroid synthesis in human skin in situ: the roles of aromatase and steroidogenic acute regulatory protein in the homeostasis of human skin
Mol Cell Endocrinol, 362(1-2):19-28, 2012
- Emori M, Wada T, et al.:
Pre-operative Selective Arterial Embolization as a Neoadjuvant Therapy for Proximal Humerus Giant Cell Tumor of Bone: Radiological and Histological Evaluation
Jpn J Clin Oncol, in press 2012

- Kawaguchi S, Wada T, et al.:
SYT-SSX breakpoint peptide vaccines in patients with synovial sarcoma: A study from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group
Cancer Sci, 103:1625-30, 2012
- Murahashi Y, Wada T, et al.:
Rapid multiorgan dissemination of low-grade myxofibrosarcoma: a case report
Case reports in medicine, 2012:310805, 2012
- Nishida Y, Sugiura H, et al.:
Osteochondral Destruction in Pigmented Villonodular Synovitis During the Clinical Course
J Rheumatol, 39(2):345-51, 2012
- Kohyama K, Sugiura H, et al.:
Antitumor activity of an interleukin-2 monoclonal antibody in a murine osteosarcoma transplantation model
Anticancer Res, 32(3):779-82, 2012
- Sugiura H, et al.:
Evaluation of long-term outcomes of pasteurized autografts in limb salvage surgeries for bone and soft tissue sarcomas
Arch Orthop Trauma Surg, 132:1685-95, 2012
- Kawaguchi S, Sugiura H, et al.:
SYT-SSX breakpoint peptide vaccines in patients with synovial sarcoma: A study from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group
Cancer Sci, 103(9):1625-30, 2012
- 西田佳弘, 杉浦英志, 他:
仙骨発生脊索腫に対する重粒子線治療の臨床成績
日整会誌, 86:15-8, 2012
- 杉浦英志, 他:
癌骨転移による大腿骨病的骨折術後の生命予後と予後因子の検討
中部整災誌, 55:977-8, 2012
- 神山圭史, 杉浦英志, 他:
前十字靭帯再建術時のガーゼ遺残により膝部異物肉芽腫の1例
臨整外, 46:89-92, 2012
- 神山圭史, 杉浦英志, 他:
加温処理骨と遊離腓骨非弁再建併用による下肢再建の長期経過観察
日本マイクロサージャリー学会誌, 25:53-8, 2012
- 西田佳弘, 杉浦英志, 他:
悪性抹消神経鞘腫瘍の画像診断・治療・予後関連因子
日整会誌, 86:660-4, 2012
- Yamamoto A, Abe S, et al.:
Three cases of collagenous fibroma with rim enhancement on postcontrast T1-weighted images with fat suppression
Skeletal Radiol, 42:141-6, 2013
- 阿部哲士, 他:
上腕骨骨嚢腫の診断・治療方針
運動器診療最新ガイドライン
総合医学社, 東京, 397-9, 2012
- 四宮謙一, 阿部哲士, 他:
第III相多施設共同無作為割付け並行群間比較試験
自己組織化したハイドロキシアパタイト/コラーゲン複合体 vs β -リン酸三カルシウム
整形外科, 63(9):921-6, 2012
- Urakawa H, Nishida Y, et al.:
Therapeutic potential of hyaluronan oligosaccharides for bone metastasis of breast cancer
J Orthop Res, 30(4):662-72, 2012
- Nishida Y, et al.:
Is it possible to identify clinically useful prognostic groups for patients with desmoid tumors?
J Clin Oncol, 30(12):1390, 2012
- Wasa J, Nishida Y, et al.:
Versican V1 isoform regulates cell-associated matrix formation and cell behavior differentially from aggrecan in Swarm rat chondrosarcoma cells
Int J Cancer, 130(10):2271-81, 2012
- Tsukushi S, Nishida Y, et al.:
Clinicopathological prognostic factors of superficial non-small round cell soft tissue sarcomas
J Surg Oncol, 105(7):668-72, 2012

- Shido Y, Nishida Y, et al.:
Osteochondroma with metaphyseal abnormalities after total body irradiation followed by stem cell transplantation
J Pediatr Hematol Oncol, 34(5):378-82, 2012
- Shibuya H, Nishida Y, et al.:
Enhancement of malignant properties of human osteosarcoma cells with disialyl gangliosides GD2/GD3
Cancer Sci, 103(9):1656-64, 2012
- Sugiura H, Nishida Y, et al.:
Evaluation of long-term outcomes of pasteurized autografts in limb salvage surgeries for bone and soft tissue sarcomas
Arch Orthop Trauma Surg, 132(12):1685-95, 2012
- Ueki H, Nishida Y, et al.:
Osteosarcoma after bone marrow transplantation
J Paediat Hemat Oncol, in press, 2012
- 西田佳弘:
骨腫瘍 軟骨肉腫の診断・治療の一般指針
運動器診療 最新ガイドライン
総合医学社, 東京, 289-91, 2012
- 二村尚久, 西田佳弘, 他:
膝窩部軟部肉腫の治療経験
整形外科, 63(4):319-23, 2012
- 西田佳弘, 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
日整会誌, 86(9):660-4, 2012
- 西田佳弘, 他:
NF1に関連して発症した MPNST の診断にいたる経過の考察
日本レックリングハウゼン病学会雑誌
3(1):66-8, 2012
- 生田国大, 西田佳弘, 他:
細胞および細胞周囲ヒアルロン酸発現は悪性末梢神経鞘腫瘍の予後と関連する
日本レックリングハウゼン病学会雑誌
3(1):69-72, 2012
- Tanaka T, Araki N, et al.:
Dynamic analysis of lung metastasis by mouse osteosarcoma LM8: VEGF is a candidate for anti-metastasis therapy
Clin Exp Metastasis, in press 2012
- Ueda T, Araki N, et al.:
Constrained Total Hip Megaprosthesis for Primary Periacetabular Tumors
Clin Orthop Relat Res, in press 2012
- 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
Oncol Lett, 3(2):293-6, 2012
- Emori M, Araki N, et al.:
Surgery with vascular reconstruction for soft-tissue sarcomas in the inguinal region: oncologic and functional outcomes
Ann Vasc Surg, 26(5):693-9, 2012
- van der Graaf WT, Araki N, et al.:
EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial
Lancet, 19;379(9829):1879-86, 2012
- Tanaka T, Araki N, et al.:
A new strategy to remove broken femoral mega-prostheses with hollow trephine reamers
Eur J Orthop Surg Traumatol, in press 2012
- 荒木信人, 他:
骨転移治療の実際を見る-集学的治療の実際を見る
がん骨転移治療
先端医学社, 東京, 139-45, 2012
- 荒木信人:
原発性悪性骨腫瘍、続発性悪性骨腫瘍
NEW エッセンシャル整形外科
医歯薬出版, 東京, 217-25, 2012
- 荒木信人:
【癌治療と麻酔】 多発転移への骨接合術