

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と
次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究
（分担研究報告書）

悪性骨軟部腫瘍の臨床病理学的、分子病理学的解析

研究分担者 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

研究協力者

中島 康晴（九州大学整形外科） 山元 英崇（九州大学形態機能病理）
孝橋 賢一（九州大学形態機能病理） 山田 裕一（九州大学形態機能病理）
木下 伊寿美（九州大学形態機能病理） 岩崎 健（JCHO九州病院病理診断科）
伊東 良広（九州大学形態機能病理） 薄 陽祐（九州大学形態機能病理）
川口 健悟（九州大学形態機能病理） 古川 寛（九州大学形態機能病理）
野崎 優衣（小倉記念病院） 成富 文哉（飯塚病院病理科）
田口 健一（九州がんセンター病理診断科） 西山 憲一（福岡赤十字病院病理診断科）
田宮 貞史（北九州医療センター病理診断科） 大城 由美（松山赤十字病院病理診断科）

研究要旨

他学会との連携による策定が行われてきた後腹膜肉腫診療ガイドラインは公開され、悪性骨腫瘍診療ガイドラインも近日中に公開予定である。今後これらのガイドラインの積極的な活用が期待される。希少癌のコンサルトに関しては日本病理学会と国立がん研究センターの病理診断コンサルテーションシステムの統合が今後の課題である。骨軟部腫瘍の中で臨床病理学的、分子病理学的解析が十分になされていない腫瘍の解析を行い、特に希少な腫瘍においてその臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにした。悪性軟部腫瘍における術前化学療法の効果判定に際し客観的な基準を構築することができ、さらに予後予測に有用であることを明らかにした。

A. 研究目的

希少がんは一般病理医が遭遇する頻度が少ないために、診断が困難である一方、患者にとっては正しい診断に至らないがために適切な治療へ結びつかず不利益となりうる。希少がんにおける病理診断精度の向上ならびに病理診断体制

の適切な構築、さらには新たな治療を目指した研究は重要であり、本研究ではこれらの課題に対する関与を行った

B. 研究方法

希少がんの中でも特に骨軟部腫瘍ならびに小児

腫瘍に重点を置いて、以下のような活動ならびに研究を行った。

1) 骨軟部腫瘍の各種ガイドライン作成に関与

- ・悪性骨腫瘍診療ガイドライン
- ・後腹膜肉腫診療ガイドライン
- ・悪性軟部腫瘍取り扱い規約

2) 希少がんコンサルテーション体制の整備および骨軟部腫瘍、小児腫瘍の各種コンサルテーションシステムの病理診断コンサルタントとして診断難解例の診断を行った

- ・日本病理学会での遺伝子解析有料化システムの構築およびその運用
- ・日本病理学会コンサルテーションシステムおよび、国立がん研究センターコンサルテーションシステムでの診断依頼症例の病理診断
- ・小児腫瘍JCCG病理部会でのJRSG横紋筋肉腫症例の中央病理診断
- ・JCOG1802における軟部腫瘍中央病理診断
- ・AMED 革新的がん医療実用化研究事業がん全ゲノム解析プロジェクト（骨軟部腫瘍グループ）における中央病理診断
- ・日本病理学会「希少がん診断のための病理医育成事業」に関与

3) 各種国内外学会での骨軟部腫瘍2020WHO分類に関する講演を行い、骨軟部腫瘍に関する国際シンポジウムを企画し、座長を務めた。

4) 希少がんである骨軟部腫瘍の臨床病理学的ならびに分子病理学的解析

対象：内膜肉腫、滑膜肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性骨巨細胞腫、脱分化型脂肪肉腫、筋上皮腫様腫瘍、術前化学療法を行った高悪性度非円形細胞肉腫における組織学的効果判定

（倫理面への配慮）

倫理面への配慮が必要な骨軟部腫瘍の臨床病理学的ならびに分子病理学的解析に関する研究では IRB 審査済である。

C. 結果

1) 骨軟部腫瘍のガイドライン作成

・日本整形外科学会が策定する悪性骨腫瘍診療ガイドラインは編集済で刊行が待たれている状態である。

・学会横断的に策定中の後腹膜肉腫診療ガイドライン：診療ガイドライン統括委員会の委員として参画し、パブコメを経て、医学図書出版社から2021年12月15日に出版された。今後複合領域での活用が期待される。

・日本整形外科学会主体で悪性軟部腫瘍取り扱い規約が改訂される予定であり、病理学的事項を担当することとなった。どのような事項を記載してゆくか病理委員の中で検討を行い執筆中である。

2) 希少がんコンサルテーション体制の整備および骨軟部腫瘍、小児腫瘍の各種コンサルテーションシステムの病理診断コンサルタントとして診断難解例の診断

・日本病理学会での遺伝子解析有料化システムの構築およびその運用を行い順調に運営されている。

・日本病理学会コンサルテーションシステムおよび、国立がん研究センターコンサルテーションシステムでの診断依頼症例の病理診断をおこなった。合わせてこの2つのシステムの統合の可能性についても検討を行った。

・小児腫瘍JCCG病理部会でのJRSG横紋筋肉腫症例およびJCOG1802における軟部腫瘍症例の中央病理診断を行った。

・AMED 革新的がん医療実用化研究事業がん全ゲノム解析プロジェクト（骨軟部腫瘍グループ）における中央病理診断を行った。

・日本病理学会「希少がん診断のための病理医育成事業」にて希少がん病理診断支援検討委員会として、この事業の遂行を行った。

3) 各種国内外学会での骨軟部腫瘍2020WHO分類に関する講演ならびに、骨軟部腫瘍に関する国際シンポジウムの企画

・2021年11月に岡山で開催された第12回アジア・オセアニア国際病理アカデミー学術総会で”Recent advances in soft tissue tumor pathology- Our experiences in East and South Asia“という軟部腫瘍に関するシンポジウムを企画し、座長を務めた。この中で韓国、中国、台湾およびインドにおける軟部腫瘍病理の研究と診断の実情について各国の第一人者に講演いただいた。アジア地域の軟部腫瘍病理研究のレベルはかなり高く、積極的に分子遺伝学的解析を導入し希少な症例を国全体の研究体制を構築して解析しており、このままではこの分野での日本の研究が立ち遅れていくのではと危惧された程であった。

・2022年3月に開催された北米病理学会において国際骨軟部腫瘍病理学会(International Society of Bone and Soft Tissue Pathology: ISBSTP)のコンパニオンミーティングにおいて”Recent advances in diagnostic and molecular pathology in soft tissue and bone tumors”というタイトルのシンポジウムを企画し座長を務めた。骨軟部腫瘍病理研究の国際的な第一人者であるDr. Flanagan AMに骨巨細胞腫に関する講演(Giant cell tumor of bone: Molecular mechanism of its osteoblastic differentiation and malignant transformation)を、Dr. Mariño-Enríquez Aに消化管発生間葉系腫瘍の講演(Recently identified gastrointestinal mesenchymal tumors (non-GIST))を、Dr. Yoshida AにFos遺伝子異常

を呈する骨軟部腫瘍に関する講演(Fos gene alterations in bone and soft tissue tumors)を、Dr. Agaimy Aに骨軟部腫瘍におけるSWI/SNF複合体異常に関する講演(Rare fusion positive and SWI/SNF complex deficient mesenchymal tumors)を行ってもらい、好評であった。

・以下のような骨軟部腫瘍2020年WHO分類の改訂に関する講演を行い、新分類についての啓蒙を行った。

i) 小田義直

教育研修講演：2020年骨・軟部腫瘍WHO分類における新疾患概念
第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会，2021.7.15-16，広島

ii) 小田義直

2020年WHO分類における新たな骨軟部腫瘍の疾患概念-分子遺伝学的解析の導入
第5回日本サルコーマ治療研究会学術集会
2022年2月5日、京都

iii) 小田義直

新WHO分類における骨軟部腫瘍の新たな疾患概念
第3回西日本肉腫研究会
2022.3.26 オンライン

4) 希少がんである骨軟部腫瘍の臨床病理学的ならびに分子病理学的解析

・内膜肉腫、滑膜肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性骨巨細胞腫、脱分化型脂肪肉腫、筋上皮腫様腫瘍、術前化学療法を行った高悪性度非円形細胞肉腫における組織学的効果判定

・内膜肉腫

内膜肉腫は、大動脈および心臓原発性悪性腫瘍の1つであり組織学的、免疫組織化学的および分子遺伝学的解析を行った。20例が解析可能でありMDM2およびPDGFRAの免疫組織化学染色およびFISHを行った。20腫瘍はすべて、紡錘形、星状、楕円形、または

多角形の腫瘍細胞で構成され、無秩序に配列し、核の多形性と多数の核分裂像を伴っていた。その他の組織学的所見としては10例(50%)の異常核分裂像、15例(75%)に腫瘍壊死、12例(60%)に粘液性間質、1例(5%)に軟骨形成、12例に出血(60%14例(70%)に線維性間質を認めた。免疫組織化学的にMDM2が16例(80%)、ERGが4例(20%)、平滑筋アクチンが6例(30%)、デスミンが5例(25%)、AE1/AE3が4例で陽性であった。H3K27me3発現の喪失は2例(10%)で認められた。MDM2とPDGFRAの遺伝子増幅は、それぞれ11例(55%)と1例(5%)で検出された。MDM2遺伝子増幅と粘液性間質との間に有意な相関関係を認めた。腫瘍の解剖学的発生部位との関連を示すパラメーターは見いだせなかった。内膜肉腫における粘液性間質はMDM2遺伝子増幅と関連している可能性が見出され、内膜肉腫は粘液性型と非粘液性型に分けられる可能性があることが示唆された。

Virchows Arch. 2022 Feb 16.

・滑膜肉腫

線維形成反応(Desmoplastic reaction: DR)は様々な癌の独立した予後因子であることが報告されています。本研究では滑膜肉腫におけるDRの予後への関与を検討した。滑膜肉腫88例の臨床的および組織学的所見をレビューした。DRを硝子化した膠原線維構造と定義し、その程度をなし、軽度、中程度、および高度と分類した。全体として、23症例(24%)が組織学的に中等度または重度のDRを示した。

統計的に、中等度または重度のDRの症例は、DRがないまたは軽度の症例よりも局所再発、遠隔転移、腫瘍死において予後不良であった。本研究の結果は、滑膜肉腫においてDRが重要な予後因子である可能性が示唆された。

Pathol Res Pract. 2021 Oct 26;228:153668.

・悪性末梢神経鞘腫瘍

悪性末梢神経鞘腫瘍(Malignant peripheral nerve sheath tumor: MPNST)は、非常に高悪性度の末梢神経鞘由来の肉腫で、組織学的所見に幅がある一方で特定の免疫組織化学的マーカーがないため診断が最も難しい腫瘍の1つである。最近、PRC2の機能不全によって引き起こされるH3K27me3およびH3K27me2の発現の喪失が、MPNSTの有用な診断マーカーである可能性があることが報告されているが、それらの臨床病理学的重要性についてのコンセンサスは不明である。本研究では、H3K27メチル化蛋白発現喪失とさまざまなパラメーターとの関係を解析し、そのような喪失の臨床病理学的重要性を明らかにした。84例のMPNST症例における臨床病理学および免疫組織化学的特徴を明らかにした。

H3K27me3とH3K27me2の完全な喪失は、それぞれ37例(44%)と29例(35%)に認められた。

H3K27me3およびH3K27me2の喪失は、免疫染色による筋原性マーカー発現と有意に相関した。一方、神経原性マーカーの発現とH3K27me3およびH3K27me2発現の保持との間には有意な相関関係を認めた。多変量解析では、局所再発、遠隔転移、高いFNCLCCグレード、およびSOX10発現の喪失が、全生存期間の独立した予後不良因子であった。H3K27me3およびH3K27me2の発現は、胞巣型横紋筋肉腫の26例すべてで保持されていた。結論として、H3K27me3およびH3K27me2発現喪失はある程度有用であるが、MPNSTの診断には決定的ではないことが示唆された。H3K27メチル化の完全な喪失は、MPNSTにおける神経分化から骨格筋分化への分化転換に関与している可能性がある。

Virchows Arch. 2021 Dec;479(6):1233-1244.

・悪性骨巨細胞腫

骨巨細胞腫(Giant cell tumor of bone: GCTB)は、

まれに骨悪性巨細胞腫 (Malignant giant cell tumor of bone: MGCTB) に悪性転化することがあるが、その分子メカニズムは不明である。本研究では、免疫組織化学染色、FISH、およびNGS解析に基づいて、MGCTBの臨床病理学的および分子的病理学的特徴を解明した。9例のMGCTBのうち7例 (78%) がH3.3G34Wに対して免疫組織化学的に陽性であった。2例 (22%) では、通常のGCTB成分はH3.3G34Wに対して局所的またはびまん性に陽性であったが、それらの悪性成分はH3.3G34Wに対して完全に陰性であり、FISHによるH3F3Aのヘテロ接合性喪失と関連していた。MGCTB4例のNGSでは、TP53 (n = 3)、EZH2 (n = 1) および他のいくつかの遺伝子変異が明らかとなった。9例のMGCTBの免疫組織化学染色により、p53核内発現 (n = 5) とH3K27me3発現の喪失 (n = 3) が確認され、相互に排他的であった。さらに、多形性または類上皮細胞が優勢なMGCTBの5例中4例 (80%) がp53に陽性であり、紡錘細胞が優勢なMGCTBの4例中3例 (75%) がH3K27me3に陰性であった。これらの結果は、H3K27me3の喪失によって示されるように、p53の変化とヒストンのメチル化の機能不全が、GCTBの悪性転化に重要な役割を果たし、MGCTBの表現型と遺伝子型の相関に寄与する可能性があることを示唆した。

Mod Pathol. 2021 Nov 16.

・脱分化型脂肪肉腫

脱分化型脂肪肉腫 (Dedifferentiated liposarcoma: DDLS) にはさまざまな組織病理学的特徴が報告されているが、それらの生物学的意義は完全に明らかにされていない。本研究では原発性DDLSの123例 (臓器発生81例、四肢・体幹発生42例) を臨床病理学的にレビューし、組織病理学的予後因子を解明した。臨床的には遠隔転移が全生存期間 (OS) の短縮と有意に関連していた。組織病理学的に、高い核分

裂数と円形腫瘍細胞の存在は、臓器発生DDLSグループの多変量解析でOSの短縮と有意に関連していた。四肢・体幹発生DDLSグループでは、壊死および高悪性度の組織学的グレードがOSの短縮と有意に関連していた。以前の研究が示したように、円形腫瘍細胞の存在は、DDLS患者の予後不良に関連する組織学的要因の1つである可能性があり、局所再発ではなく遠隔転移が、DDLS全体の予後を予測する可能性があることを示唆した。

Histopathology. 2022 Feb;80(3):538-557.

・筋上皮腫様腫瘍

悪性ラブドイド腫瘍、類上皮肉腫、軟部筋上皮腫、骨外性粘液型軟骨肉腫などの軟部腫瘍におけるSMARCB1 / INI1の完全喪失は、しばしば生物学的高悪性度と予後不良に関連しています。これらの腫瘍は組織学的類似性のため鑑別診断が困難な場合がある。またSMARCB1 / INI1完全欠失軟部腫瘍には、既知の疾患概念にあてはまらない未知の腫瘍が含まれている可能性がある。本研究ではSMARCB1 / INI1欠失軟部腫瘍160例を解析し、既存のカテゴリーに分類できず、共通の臨床的および組織学的特徴を有する14例を見出した。腫瘍は恥骨鼠径部 (n = 13) と骨盤腔 (n = 1) に認められた。組織学的に腫瘍は、粘液性間質を伴う紡錘形の細胞から比較的均一な類上皮より構成されていた。すべての腫瘍は免疫組織化学的にbrachyury、EMA、およびプロゲステロン受容体に対して陽性で、14例中12例がエストロゲン受容体に対して陽性であった。平滑筋アクチン、S100およびGFAPに対しては様々な染色性を呈した。NR4A3およびEWSR1遺伝子再校正は、検出されなかった。14例の臨床追跡データで、13例が無病生存中で、1例が追跡不能であったこと。4例で局所再発および/または転移を認めた。本腫瘍は組織学的、生物学的、および臨床的に既存のSMARCB1/INI1欠失

軟部腫瘍とは異なり

brachyuryが全例に陽性であることから何らかの脊索性分化を有していることから既存のカテゴリーに属しない「脊索分化を伴う粘液上皮性腫瘍」(M ETC) という新たな独立した腫瘍概念であると思われた。

Histopathology. 2021 Oct;79(4):629-641.

・術前化学療法を行った高悪性度非円形細胞肉腫における組織学的効果判定

術前化学療法は、高悪性度の限局性軟部肉腫(STS)に広く適用されるが、化学療法に対する組織学的反応の予後的意義については一定の見解が得られていない。本研究は、化学療法に対する組織学的反応の評価方法を病理学者の間で標準化し、予後に密接に関連するカットオフ値を確立することを目的とした。ドキソルビン(DOX)とイホスファミド(IF0)による周術期化学療法の有効性を評価する第I相試験である日本臨床腫瘍研究グループ研究JCOG 0304に登録した患者のデータと標本を使用して、術前化学療法に対する組織学的反応を評価した。64人の患者がこの研究に適格であり、残存腫瘍面積の割合は0.1%から97.0%の範囲であり、中央値は35.7%であった。病理学者間の一致率加重カッパ係数(κ)スコアが0.71であり、確立された評価方法が実質的な一致スコアを達成したことを示した。残存腫瘍面積の割合のカットオフ値を25%に設定した場合、全生存期間の差のp値は最小値を示した。今回確立された評価方法は、DOXおよびIF0による周術期化学療法を受けたSTS患者の予後を推定するのに有用であった。

BMC Cancer. 2022 Jan 21;22(1):94.

D. 考察

1) 悪性骨腫瘍診療ガイドラインおよび後腹膜腫瘍

ガイドラインともに関連する診療科医師が連携をとりながら策定を進めたものであり、公開の後は汎用性が極めて高いことが期待される。悪性軟部腫瘍取り扱い規約についても同様のことが期待される。

2) 希少がんコンサルテーション体制の整備では日本病理学会コンサルテーションの骨軟部腫瘍および脳腫瘍領域において解析料有料化を行ったが現在のところ円滑に運営されている。今後は国立がん研究センターと日本病理学会のコンサルテーションの統一の是非についての検討が必要と思われる。

3) 各種国内外学会での骨軟部腫瘍2020WHO分類に関する講演ならびに、骨軟部腫瘍に関する国際シンポジウムの企画では、特に中国、インドにおける病理診断および研究体制を把握することができた。

4) 希少がんである骨軟部腫瘍の中で内膜肉腫、滑膜肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性骨巨細胞腫、脱分化型脂肪肉腫、筋上皮腫様腫瘍に関する新たな臨床病理学的ならびに分子病理学的特徴を明らかにすることができた。術前化学療法を行った高悪性度非円形細胞肉腫における組織学的効果判定について再現性が高く予後を反映する効果判定基準を作ることができた。

E. 結論

1) 後腹膜肉腫診療ガイドラインは公開され悪性骨腫瘍診療ガイドラインも近日中に公開予定である。

2) 日本病理学会と国立がん研究センターの病理診断コンサルテーションシステムの統合が今後の課題である。

3) 骨軟部腫瘍の中で臨床病理学的、分子病理学的解析が十分になされていない腫瘍の解析を行った。悪性軟部腫瘍における術前化学療法の組織学的効果判定に際し客観的な基準を構築することができた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hongo T, Kuga R, Miyazaki M, Komune N, Nakano T, Yamamoto H, Koike K, Sato K, Kogo R, Nabeshima K, Oda Y, Nakagawa T. Programmed death-ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in temporal bone squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2021 Dec;131(12):2674-2683doi: 10.1002/lary.29689.

2. Ishihara S, Iwasaki T, Kohashi K, Yamada Y, Toda Y, Ito Y, Susuki Y, Kawaguchi K, Takamatsu D, Kawatoko S, Kiyozawa D, Mori T, Kinoshita I, Yamamoto H, Fujiwara T, Setsu N, Endo M, Matsumoto Y, Nakashima Y, Oda Y. The association between the expression of PD-L1 and CMTM6 in undifferentiated pleomorphic sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Jul;147(7):2003-2011. doi: 10.1007/s00432-021-03616-4.

3. Ito Y, Kohashi K, Endo M, Yoshimoto M, Ishihara S, Toda Y, Susuki Y, Kawaguchi K, Furukawa H, Tateishi Y, Yamada Y, Kinoshita I, Mori T, Yamamoto H, Nakashima Y, Oda Y. Clinicopathological and prognostic significance of H3K27 methylation status in malignant peripheral nerve sheath tumor: correlation with skeletal muscle differentiation. *Virchows Arch*. 2021 Dec;479(6):1233-1244. doi: 10.1007/s00428-021-03189-0.

4. Iwasaki T, Kohashi K, Toda Y, Ishihara S,

Yamada Y, Oda Y. Association of PD-L1 and IDO1 expression with JAK-STAT pathway activation in soft-tissue leiomyosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 May;147(5):1451-1463. doi: 10.1007/s00432-020-03390-9.

5. Kinoshita I, Kohashi K, Yamamoto H, Yamada Y, Inoue T, Higaki K, Teramoto N, Oshiro Y, Nakashima Y, Oda Y. Myxoid epithelioid tumor with chordoid feature: A clinicopathological, immunohistochemical, and genetic study of 14 cases of SMARCB1/INI1-deficient soft-tissue neoplasm. *Histopathology*. 2021 Oct;79(4):629-641. doi: 10.1111/his.14393.

6. Kohashi K, Yamamoto H, Yamada Y, Kinoshita I, Oda Y. Brachyury expression in intracranial SMARCB1-deficient tumors: Important points for distinguishing poorly differentiated chordoma from atypical teratoid/rhabdoid tumor. *Hum Pathol*. 2021(Jun);112:1-8. doi: 10.1016/j.humpath.2021.03.001.

7. Shibui Y, Kohashi K, Tamaki A, Kinoshita I, Yamada Y, Yamamoto H, Taguchi T, Oda Y. The forkhead box M1 (FOXM1) expression and antitumor effect of FOXM1 inhibition in malignant rhabdoid tumor. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(5):1499-1518. doi: 10.1007/s00432-020-03438-w.

8. Toda Y, Kohashi K, Yamamoto H, Ishihara S, Ito Y, Susuki Y, Kawaguchi K, Kiyozawa D, Takamatsu D, Kinoshita I, Yamada Y, Maehara J, Kimura A, Tamiya S, Taguchi K, Matsunobu T, Matsumoto Y, Nakashima Y, Mawatari M, Oda Y. Tumor microenvironment in giant cell tumor of bone:

- evaluation of PD-L1 expression and SIRPα infiltration after denosumab treatment. *Sci Rep*.2021 Jul;11(1):14821. doi: 10.1038/s41598-021-94022-w.
9. Toda Y, Yamada Y, Kohashi K, Ishihara S, Ito Y, Susuki Y, Kawaguchi K, Kinoshita I, Kiyozawa D, Mori T, Kuboyama Y, Tateishi Y, Yamamoto H, Fujiwara T, Setsu N, Endo M, Matsumoto Y, Nakashima Y, Mawatari M, **Oda Y**. Prognostic implication of desmoplastic stroma in synovial sarcoma: a histological review. *Pathol Res Pract*.2021 Dec;228:153668. doi: 10.1016/j.prp.2021.153668.
10. Ito T, Tanegashima K, Tanaka Y, Hashimoto H, Murata M, **Oda Y**, Kaku-Ito Y. Trop2 expression in extramammary paget's disease and normal skin.*Int J Mol Sci*. 2021; 22(14):7706. doi: 10.3390/ijms22147706.
11. Shimada E, Endo M, Matsumoto Y, Tsuchihashi K, Ito M, Kusaba H, Nabeshima A, Nawata T, Maekawa A, Matsunobu T, Setsu N, Fujiwara T, Iida K, Nakagawa M, Hirose T, Kanahori M, Oyama R, Isobe T, Ariyama H, Kohashi K, Yamamoto H, **Oda Y**, Iwamoto Y, Akashi K, Baba E, Nakashima Y. Does the use of peripheral immune - related markers indicate whether to administer pazopanib, trabectedin, or eribulin to advance soft tissue sarcoma patients? *J. Clin. Med*. 2021 Oct;10(21):4972. doi: 10.1007/s10147-021-01962-4.
12. Hori Y, Yamamoto H, Kawatoko S, Nozaki Y, Torisu T, Kato K, Koga Y, Miyoshi H, Ohshima K, Tateishi Y, Nakamura S, Kitazono T, **Oda Y**. Lymphoid and myeloid proliferative disorders associated with inflammatory bowel disease: a clinicopathological study of 15 cases. *Hum Pathol*.2022 Feb;120:88-98. doi: 10.1016/j.humpath.2021.12.010.
13. Iwasaki T, Hayashi K, Matsushita M, Nonaka D, Kohashi K, Kuwamoto S, Umekita Y, **Oda Y**. Merkel cell polyomavirus-negative Merkel cell carcinoma is associated with JAK-STAT and MEK-ERK pathway activation. *Cancer Sci*.2022; 113(1):251-260. doi: 10.1111/cas.15187.
14. Mori T, Yamada Y, Kinoshita I, Kohashi K, Yamamoto H, Ito Y, Susuki Y, Kawaguchi K, Nakashima Y, **Oda Y**. Clinicopathological and histopathological review of dedifferentiated liposarcoma: a comprehensive study of 123 primary tumours. *Histopathology*. 2022;80(3):538-557. doi: 10.1111/his.14588.
15. **Oda Y**, Tanaka K, Hirose T, Hasegawa, Hiruta N, Hisaoka M, Yoshimoto M, Otsuka H, Bekki H, Ishii T, Endo M, Kunisada T, Hiruma T, Tsuchiya H, Katagiri H, Matsumoto Y, Kawai A, Nakayama R, Kawashima H, Takenaka S, Emori M, Watanuki M, Yoshida Y, Okamoto T, Mizusawa J, Fukuda H, Ozaki T, Iwamoto Y, Nojima T. Standardization of evaluation method and prognostic significance of histological response to preoperative chemotherapy in high-grade non-round cell soft tissue sarcomas. *BMC Cancer*.2022;22(1):94. doi: 10.1186/s12885-022-09195-y.
16. Ito T, Hashimoto H, Tanaka Y,

- Tanegashima K, Murata M, Ichiki T, Iwasaki T, **Oda Y**, Kaku-Ito Y. TROP2 expression in sebaceous and sweat gland carcinoma. *J Clin Med.* 2022 Jan;11(3):607.doi: 10.3390/jcm11030607.
17. Tanaka Y, Murata M, Tanegashima K, **Oda Y**, Ito T. Nectin cell adhesion molecule 4 regulates angiogenesis through Src signaling and serves as a novel therapeutic target in angiosarcoma. *Sci Rep.*2022 Mar;12(1):4031doi: 10.1038/s41598-022-07727-x.
18. Ishihara S, Kohashi K, Kuboyama Y, Nakashima Y, **Oda Y**. Parosteal osteosarcoma with a manifestation of subperiosteal low-grade central osteosarcoma. *Skeletal Radiol.* 2021 Sep;50(9):1903-1907. doi: 10.1007/s00256-021-03747-2
19. Yamamoto H, Kusafuka K, Nozaki Y, Iwasaki T, Nogami M, Hongo T, Yasumatsu R, **Oda Y**. Carcinoma showing thymus-like differentiation(CASTLE) of the salivary gland: Report of 2 cases of a hitherto under-recognized extrathyroid counterpart. *Pathol Res Pract.* 2021 Nov;227:153646doi: 10.1016/j.prp.2021.153646.
20. Miyama A, Kuratsu S, Takenaka S, Yoshimura M, Yoneda G, Yamada Y, **Oda Y**. Two case reports of intra-articular nodular fasciitis of the knee confirmed by MYH9-USP6 gene fusion expression. *J Orthop Sci.* 2021 Nov;26(6):1138-1142doi: 10.1016/j.jos.2018.12.008.
21. Omori A, Yoshimaru K, Souzaki R, Nakamura M, Kaku N, Koga Y, Shibui Y, Tamaki A, Takemoto J, Kawakubo N, Kohashi K, Ohga S, **Oda Y**, Matsuura T. Successful management of Wilms tumor accompanied by traumatic renal injury: a case report. *Int Cancer Conf J.* 2021 Jun;10(4):300-304. doi: 10.1007/s13691-021-00496-w.
22. Tanabe M, Yoshikawa H, Yamada Y, **Oda Y**, Sonoda KH. A case of primary orbital solitary fibrous tumor with lung metastases 41 years after initial treatment. *Orbit.* 2021 Jul;1-5doi: 10.1080/01676830.2021.1954665.
23. Yoshimaru K, Taguchi T, Fujiyoshi T, Kono T, Aung NNT, Than MT, Oo YM, Oo T, Kakazu M, Miyazaki K, Shibui Y, Takahashi Y, Kohashi K, Shwe EE, Tsuchihashi K, Endo M, Matsuura T, **Oda Y**, Aye A, Yoshioka H, Yoshioka H. Surgical extirpation of a huge desmoid fibromatosis of the right buttock: Case report of a successful international collaboration. *SN Compr Clin Med.* 2021 Apr;3:1746-1751. doi.org/10.1007/s42399-021-00860-0
24. 合島怜央奈、森啓輔、檀上敦、大石光寿、江頭玲子、山田裕一、入江裕之、**小田義直**、相島慎一、山下佳雄. 外傷を契機に発見された頬部悪性末梢神経鞘腫瘍の1例, 頭頸部癌 2021 Dec;47(4):388-394.
25. 家村綾子、柳町昌克、田崎彰久、廣田由佳、大西威一郎、神谷尚宏、津島文彦、原田浩之、木下伊寿美、孝橋賢一、**小田義直**、高木正稔、明石巧、朝蔭孝宏、森尾友宏, 出生時から開口障害を認めたデスモイド型線維腫症, 日本小児科学会雑誌 2021 Apr;125(4):619-624

26. 阿部千恵、米田玲子、毛利太郎、山田優衣、山田裕一、小田義直. 下行結腸原発Histiocytic sarcomaの1例. 診断病理. 2022 Jan;39(1)56-61.

27. 小田義直. 骨・軟部腫瘍病理診断のポイント 日本整形外科学会雑誌. 2021 Oct;95(10):848-856.

28. 木下伊寿美、孝橋賢一、小田義直. 【第62回日本小児血液・がん学会学術集会】シンポジウム5: 小児がんの中央病理診断一次世代へつなぐために、希少がんの病理診断支援体制—骨軟部腫瘍をモデルに、日本小児血液・がん学会雑誌. 2021 Nov;58(3):215-217.

戸田雄、小田義直. 骨, 治療方針を変える病理所見診療ガイドラインと治療戦略, 病理と臨床. 2021 Apr;39(臨時増刊号):169-175.

2. 学会発表

1. RAD-PATH-SURG Correlation Course: Select Soft Tissue Tumors, Novel Concepts. Oda Y. INTERDISCIPLINARY VIRTUAL BONE, SOFT TISSUE & JOINT COURSE. Members Meeting of the 48th International Skeletal Society (ISS) Annual Meeting, 2021. 10. 17. Web開催

2. Case 46: Low-grade central osteosarcoma with dedifferentiation. Hashisako M, Kohashi K, Yamada Y, Yamamoto H, Oda Y. Members Meeting of the 48th International Skeletal Society (ISS) Annual Meeting, 口頭, 2021. 10. 17-22, Web開催

3. MPNSTにおけるH3K27me3およびH3K27me2発現: 臨

床病理学的特徴と免疫染色との関連性, 伊東良広、孝橋賢一、山田裕一、薄陽祐、川口健悟、木下伊寿美、遠藤誠、山元英崇、中島康晴、小田義直. 第110回日本病理学会総会, 東京, 2021. 4. 22, 口頭

4. 腺粘液性嚢胞腫瘍 (MCN) の悪性化に関する分子生物学的解析, 崎濱久紀子、古賀裕、山田裕、河田純、山本猛雄、進藤幸治、中村雅史、小田義直. 第110回日本病理学会総会, 東京, 2021. 4. 22-24

5. 脱分化型脂肪肉腫の予後因子: 原発症例127例の検討, 毛利太郎、山田裕一、木下伊寿美、孝橋賢一、山元英崇、小田義直. 第110回日本病理学会総会, 東京, 2021. 4. 22, 口頭

6. 血管肉腫の形態学および遺伝学的解析, 一木稔生、山田裕一、古江増隆、小田義直. 第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2021. 7. 16, 広島, 口頭

7. 軟骨肉腫の臨床病理学的検討, 薄陽祐、山田裕一、中島康晴、小田義直. 第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2021. 7. 16, 広島, 口頭

8. 骨巨細胞腫におけるdenosumabの治療効果に対するバイオマーカー — β カテニン染色による骨巨細胞腫の骨形成予測—, 木村敦、戸田雄、松本嘉寛、山元英崇、八尋健一郎、島田英二郎、金堀将也、福島俊、中川亮、薛宇孝、遠藤誠、藤原敏史、松延知哉、小田義直、中島康晴. 第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2021. 7. 16, 広島

9. 肘関節周囲の骨・軟部腫瘍に対する治療成績の検討, 瀬戸山優、藤原稔史、飯田圭一郎、薛宇孝、遠藤誠、花田麻須大、松本嘉寛、小田義直、中島康

- 晴. 第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2021. 7. 16, 広島, 口頭
10. 講演: TLR4シグナルの活性化はCD8⁺T細胞を介して骨肉腫の進行を抑制する, 八尋健一郎、松本嘉寛、山田久方、遠藤誠、薛宇孝、藤原稔史、中川亮、木村敦、島田英二郎、岡田誠司、小田義直、中島康晴. 第94回日本整形外科学会学術総会, 2021. 5. 23, 東京
11. 小児腫瘍患者における経皮的針生検の有用性, 川久保尚徳、武本淳吉、日野祐子、玉城昭彦、孝橋賢一、小田義直、松浦俊治. 第63回日本小児血液・がん学会学術集会, 2021. 11. 25-27, 11. 25-12. 17 オンデマンド, Web開催
12. 新規IQSEC1-RAF1融合遺伝子異常を伴った小児腭芽腫, 後藤洋徳、古賀友紀、孝橋賢一、横山智美、小野宏彰、大場詩子、武本淳吉、松浦俊治、小田義直、大賀正一. 第63回日本小児血液・がん学会学術集会, 2021. 11. 25-27, 11. 25-12. 17 オンデマンド, Web開催
13. 左鎖骨上の類皮嚢胞の感染が疑われた第4咽頭溝由来の側頸瘻の一例, 宗崎良太、吉丸耕一朗、孝橋賢一、小田義直、松浦俊治, 第63回日本小児血液・がん学会学術集会, 2021. 11. 25-27, 11. 25-12. 17 オンデマンド, Web開催
14. 小児精巣腫瘍の7例, 武本淳吉、川久保尚徳、永田公二、玉城昭彦、古賀友紀、孝橋賢一、林田真、小田義直、大賀正一、松浦俊治. 第63回日本小児血液・がん学会学術集会, 2021. 11. 25-27, 11. 25-12. 17 オンデマンド, Web開催
15. 腫瘍破裂による出血性ショックに対し、摘出を施行した腎芽腫の乳児例, 日野祐子、武本淳吉、川久保尚徳、玉城昭彦、孝橋賢一、小田義直、松浦俊治、田尻達郎, 第63回日本小児血液・がん学会学術集会, 2021. 11. 25-27, 11. 25-12. 17 オンデマンド, Web開催
16. ワークショップ: SWI/SNF 関連肉腫, 孝橋賢一、山元英崇、山田裕一、木下伊寿美、小田義直. 第110回日本病理学会総会, 2021. 4. 24, 東京
17. ワークショップ: 小児骨軟部腫瘍のトピックス. 孝橋賢一、山元英崇、山田裕一、木下伊寿美、小田義直. 第110回日本病理学会総会, 2021. 4. 24, 東京
18. シンポジウム: 進行軟部肉腫に対するセカンドライン薬物療法の現状と展望, 遠藤誠、松本嘉寛、薛宇孝、藤原稔史、飯田圭一郎、中川亮、木村敦、廣瀬毅、島田英二郎、金堀将也、小田義直、中島康晴. 第94回日本整形外科学会学術総会, 2021. 5. 20-23, 東京
19. ワークショップ: 新 WHO 分類に対応できる骨軟部細胞診報告様式の提言ー紡錘形細胞腫瘍を例にー骨軟部腫瘍の最新 WHO 分類における疾患概念の変化と細胞診, 仲正喜、山元英崇、野上美和子、山口知彦、大久保文彦、小田義直. 第62回日本臨床細胞学会総会春期大会, 2021. 6. 4-6, 千葉 Web2021. 6. 18-7. 11
20. シンポジウム: NTRK融合遺伝子陽性腫瘍の病理診断, 孝橋賢一、木下伊寿美、岩崎健、山元英崇、小田義直. 第63回日本小児血液・がん学会学術集会, 2021. 11. 25-27, 11. 25-12. 17 オンデマンド, Web

開催.

21. シンポジウム: 多形性を示す軟部腫瘍の細胞診とその役割. 仲正喜、山元英崇、孝橋賢一、山口知彦、大久保文彦、小田義直. 第60回日本臨床細胞学会秋期大会, 2021. 11. 21, 米子.

22. 肝切除後早期の残肝再発から腹腔内出血を来たし、緊急肝移植を行なった肝芽腫の1例. 日野祐子、玉城昭彦、大森淳子、渋井勇一、武本淳吉、川久保尚徳、吉丸耕一郎、孝橋賢一、小田義直、松浦俊治. 第58回日本小児外科学会学術集会, 2021. 4. 28-30, 横浜

23. Merkel Cell Polyomavirus- Negative Merkel Cell Carcinoma is associated with JAK-STAT and MEKERK pathway activation. 岩崎健、林一彦、松下倫子、野中大輔、孝橋賢一、桑本聡史、梅北善久、小田義直. 第17回日本病理学会カンファレンス, 2021. 8. 20-21, Web開催

24. 小児精巣腫瘍の7例, 永田公二、宗崎良太、川久保尚徳、武本淳吉、小幡聡、古賀友紀、玉城昭彦、孝橋賢一、小田義直、大賀正一、松浦俊治. 第30回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会, 2021. 7. 2-4, 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし