

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09317

研究課題名(和文) 骨肉腫幹細胞モデルと微小環境のクロストークの解明とそれらを標的にした治療戦略

研究課題名(英文) Therapeutic strategies targeting the crosstalk between osteosarcoma stem cell models and the microenvironment

研究代表者

武内 章彦 (Takeuchi, Akihiko)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：70512218

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：マウス骨肉腫細胞株Dunnと高肺転移株LM8におけるRAGEの発現を解析し、膜型RAGE(mRAGE)と内在性分泌型RAGE(esRAGE)の発現を確認し、DunnはLM8よりmRAGEとesRAGEの発現が高く、スフェロイド形成能も高いことを明らかにした。また、RAGEを強制発現させたDunn-RAGEを作成し、miR34aの発現抑制、およびWnt5aの発現量の亢進が観察された。またDunn-RAGEのスフェロイド形成能が高くマウスの皮下腫瘍形成能も確認された。今後皮下一次腫瘍の組織学的解析や腫瘍細胞と線維芽細胞との共培養等の解析などを行い新たな骨肉腫治療戦略の創出へつなげていく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RAGEによりマウス骨肉腫細胞においても幹細胞様の性質を獲得することを見出し、そのメカニズムとして、miR34aの低下とWnt5aの亢進が関与していることを見出した。近年、がんの微小環境のメカニズムや治療標的に関する研究が進んでおりmiR34aやWnt5aが重要な役割を担っていることも報告されつつある。今後、微小環境を担う線維芽細胞などとの共培養などにより骨肉腫幹細胞化の分子機構を明らかとし、miR34aやWnt5aを介する微小環境と腫瘍とのクロストークや治療戦略の創出に関する研究に発展させる予定である。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the expression of receptor for advanced glycation end-products (RAGE) in the mouse osteosarcoma cell line Dunn and LM8 (a highly metastatic cell line derived from Dunn), and identified membrane-type RAGE (mRAGE) and endogenous secretory RAGE (esRAGE). Dunn revealed that the expression of mRAGE and esRAGE was higher than that of LM8, and that LM8 had a higher spheroid-forming ability. In addition, Dunn-RAGE (RAGE overexpressing cell) showed the suppression of miR34a expression and increased expression of Wnt5a. Furthermore, the spheroid-forming ability of Dunn-RAGE was higher than that of Dunn-mock, and the ability to form subcutaneous tumors in mice was confirmed only with Dunn-RAGE. In the future, we will develop a new osteosarcoma treatment strategies through histological analysis of subcutaneous primary tumors and analysis of co-culture of tumor cells and fibroblasts to clarify the effects of the tumor and microenvironment on stem cell formation.

研究分野：整形外科

キーワード：骨肉腫 がん幹細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々はこれまでに、がんの悪性度に関わるとされる後期糖化産物受容体 (Receptor for advanced glycation end-products: RAGE) に関する研究として以下のような報告を行い、それに関連した新たなデータも得ている。平成 23-25 年度に若手研究 B により RAGE 遺伝子を導入したヒト骨肉腫細胞 (HOS) で、CD133、CD24、CD44、CXCR4 などの幹細胞マーカーが出現し、スフェロイド (腫瘍塊) 形成能、薬剤耐性などの肉腫幹細胞の性質を有することを新たに見出した。実際の生検標本においても、RAGE と CD133 が発現する細胞が一致し、さらにそれらの高発現が予後不良な経過と相関することも見出した。平成 27-29 年度には基盤研究 C によって、RAGE により NANOG、SOX2 といった幹細胞マーカーの発現が亢進しさらに癌遺伝子である MYC の発現が亢進し、さらに miRNA の網羅的解析によって miR-34a の発現が有意に低下していることを新たに見出した。Real-Time PCR において、miR-34a の発現が有意に低下し、c-MYC が亢進していること、さらに WNT5a が亢進していること確認した。そして、合成 miR-34a の投与によって、spheroid の形成能が低下し、c-MYC の抑制と、WNT5a の抑制を確認した。しかし、RAGE 発現により誘導される骨肉腫細胞幹細胞化のメカニズムは明らかとなっていない。

2. 研究の目的

RAGE 発現により誘導される骨肉腫細胞幹細胞化のメカニズムを、マウス RAGE 過剰発現骨肉腫細胞 (Dunn-RAGE) を用いて明らかにし、これまでに明らかにしてきた miR-34a、および WNT5a の幹細胞化への関与の機序を解明することを目的とした。また、マウスに Dunn-RAGE を移植し RAGE 過剰発現による一次腫瘍組織形成能への効果の評価するとともに、臨床検体における miR-34a、WNT5a 発現を臨床経過・予後との関連性について検討・評価し、それらを標的とした新たな治療戦略の創出へと繋げることも目的とした。

3. 研究の方法

1) マウス骨肉腫高転移株である LM8 とマウス骨肉腫細胞 Dunn における膜型 RAGE (mRAGE) と内在性分泌型 RAGE (esRAGE) の発現を遺伝子発現解析 (RT-PCR) にて解析した。

2) LM8 と Dunn の培養下でのスフェロイド形成能を解析した。

3) LM8 細胞に mRAGE を過剰発現させた LM8-RAGE と対照である LM8-mock の増殖能と migration assay を解析した。

4) LM8-RAGE、LM8-Mock をマウスに移植し、移植部位での腫瘍形成能の解析した。

5) ヒト mRAGE 高発現株 Dunn-RAGE の miR34a、および Wnt5a 発現量を、Dunn-mock 対照として qPCR により解析した。両細胞から Trizol (Invitrogen) を用いて total RNA を抽出し、PrimeScript RT reagent Kit (Takara Bio.) により cDNA を作成し、Luna Universal qPCR Kit (NEB) により qPCR を行った。qPCR および解析には QuantStudio 6 Pro (Applied Biosystems) を使用した。

6) Dunn-RAGE のスフェロイド形成能を、Dunn-mock を対照として解析した。スフェロイド形成は各細胞 1×10^5 を NanoCulture Dish (MBL) に播種し、72 時間後にコロニーの数を計測した。

7) Dunn-RAGE の一次腫瘍組織形成能を、Dunn-mock を対照として解析した。各細胞 2×10^5 を 5 週齢の C3H マウス (雄) の皮下に移植し、2 週間後に腫瘍形成能の解析を行った。

8) Dunn-RAGE および Dunn-mock からエクソソームを抽出し、エクソソーム中の miR34a 量について qPCR により解析を行った。エクソソームは MagCapture Exosome Isolation Kit (FUJIFILM Wako) により抽出し、qPCR は方法 1 と同様の方法で行った。

9) 骨肉腫組織 (手術検体) における a miR-34 の発現の解析を In-situ-hybridization で行い、陽性率と臨床経過や原発巣と転移巣での発現の相関を解析した。

4. 研究成果

1) マウス骨肉腫細胞 Dunn において膜型 RAGE (mRAGE) と内在性分泌型 RAGE (esRAGE)

が発現していること及び Dunn は肺高転移株 LM8 より mRAGE、および esRAGE の発現が高かった (図 1)。

2) Dunn は LM8 よりスフェロイド形成能が高かった (図 2)。

3) LM8 細胞に mRAGE を過剰発現させた LM8-RAGE は、LM8-mock よりも増殖能と浸潤能が高かった (図 3)。

4) LM8-RAGE は、LM8-mock よりもマウス皮下移植による腫瘍形成能が高かった (図 4)。

5) ヒト mRAGE 高発現株 Dunn-RAGE および Dunn-mock の miR34a、および Wnt5a 発現量を qPCR により解析した。その結果、RAGE 高発現株 Dunn-RAGE において miR34a の発現抑制、および Wnt5a の発現量の亢進が観察された (図 5)。

6) Dunn-RAGE のスフェロイド形成能を、Dunn-mock を対照として解析したところスフェロイド形成能は Dunn-RAGE のほうが Dunn-mock に比べて高かった (図 6)。

7) Dunn-RAGE の皮下一次腫瘍形成を Dunn-mock を対照として比較したところ、移植 2 週間で Dunn-RAGE では皮下に腫瘍の形成が観察されたが、Dunn-mock については皮下には腫瘍は全く観察されなかった (図 7、 で囲まれたところが一次腫瘍)。

8) Dunn-RAGE、および Dunn-mock 細胞から抽出したエクソソーム中の miR34a を解析したところ両細胞中の miR34a 発現量については有意な差は観察されなかった (図 8)。

9) ヒト骨肉腫組織 (手術検体) において、miR34a 発現の解析を行った結果、陽性率と臨床経過や原発巣と転移巣での発現率には相関は見られなかったが、発現部位が症例ごとに腫瘍内と周辺組織で異なっていた。

以上の結果ふまえて、今後、皮下一次腫瘍の組織学的解析、腫瘍とそれをとりまく微小環境の幹細胞化へ影響を明らかにするために腫瘍細胞と線維芽細胞との共培養等の解析などを行い、骨肉腫幹細胞化の分子機構を明らかにし新たな骨肉腫治療戦略の創出へつなげていく予定である。

図 1 Dunn と LM8 の RAGE の発現

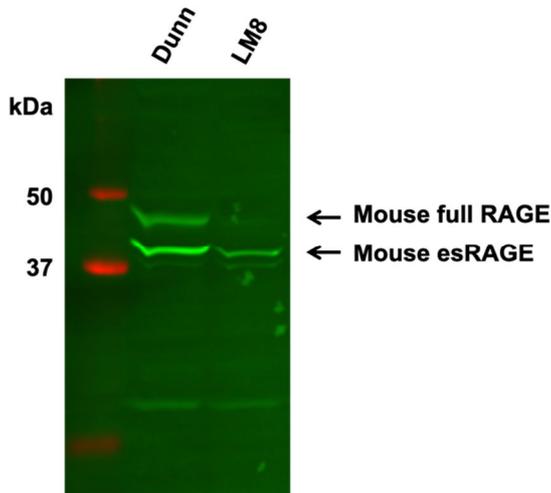


図 2 Dunn と LM8 のスフェロイド形成能

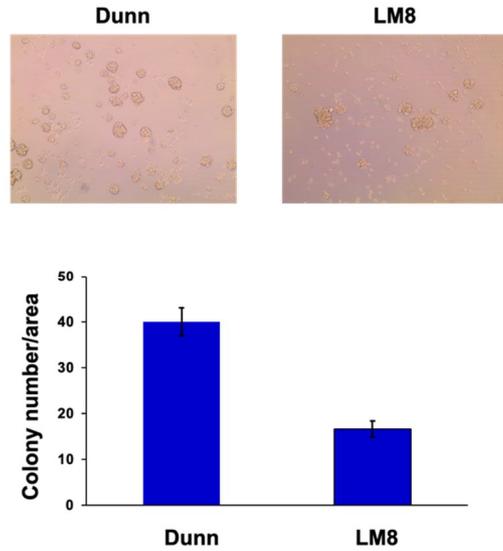


図 3 LM6-RAGE と LM8-mock の腫瘍増殖と migration assay

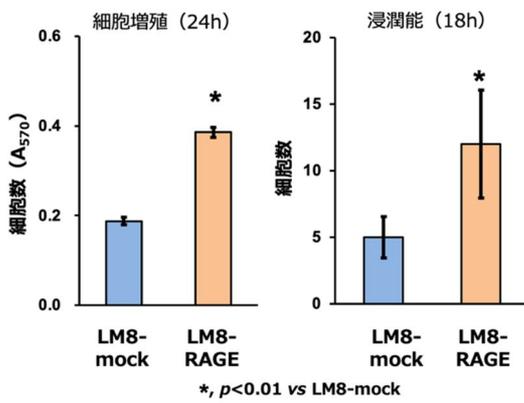


図 4 LM8-RAGE と LM8-mock の一次腫瘍形成能

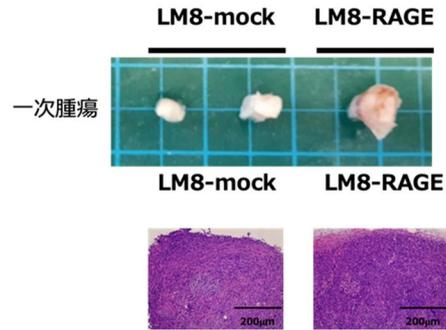


図 5 Dunn-RAGE の miR34a、および Wnt 5 a 発現

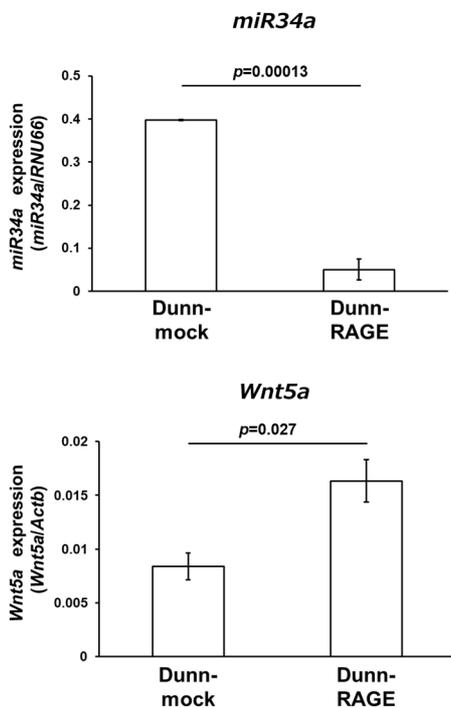


図 6 Dunn-RAGE のスフェロイド形成能

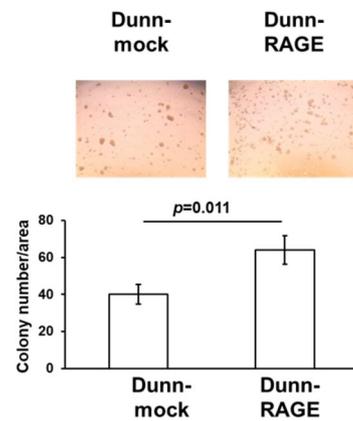


図7 Dunn-RAGE の皮下一次腫瘍形成

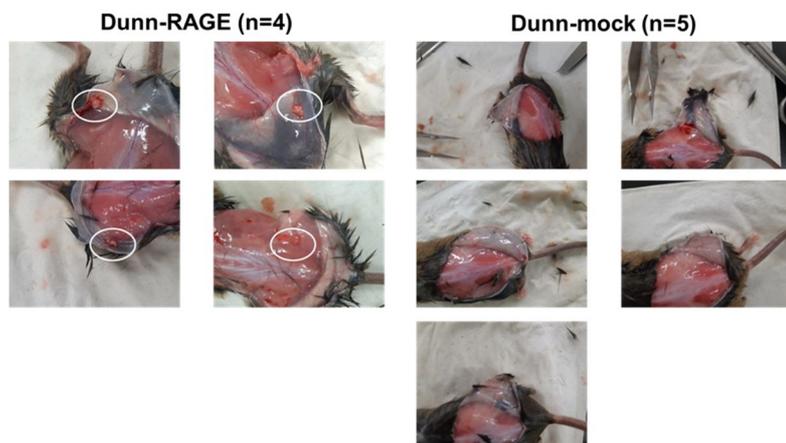
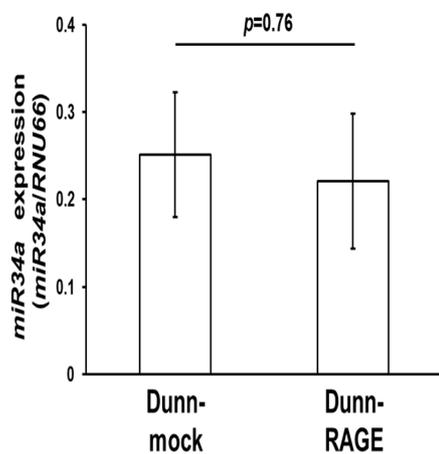


図8 エクソソーム中の miR34a 発現



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Miwa Shinji, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Igarashi Kentaro, Bangcoy Martin Louie S., Taniguchi Yuta, Morinaga Sei, Asano Yohei, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 15
2. 論文標題 Graft Survivals after Reconstruction Using Tumor-Bearing Frozen Bone in the Extremities	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3926 ~ 3926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15153926	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi A, Tsuchiya H, Setsu N, Gokita T, Tome Y, Asano N, Minami Y, Kawashima H, Fukushima S, Takenaka S, Outani H, Nakamura T, Tsukushi S, Kawamoto T, Kidani T, et al.	4. 巻 481
2. 論文標題 What Are the Complications, Function, and Survival of Tumor-devitalized Autografts Used in Patients With Limb-sparing Surgery for Bone and Soft Tissue Tumors? A Japanese Musculoskeletal Oncology Group Multi-institutional Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Orthopaedics & Related Research	6. 最初と最後の頁 2110 ~ 2124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CORR.0000000000002720	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawai Masafumi, Miwa Shinji, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Igarashi Kentaro, Taniguchi Yuta, Araki Yoshihiro, Yonezawa Hirotaka, Nojima Takayuki, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Needle tract seeding of a sclerosing epithelioid fibrosarcoma in a biopsy tract: a case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Musculoskeletal Disorders	6. 最初と最後の頁 454~454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12891-023-06553-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kito Munehisa, Ae Keisuke, Okamoto Masanori, Endo Makoto, Ikuta Kunihiro, Takeuchi Akihiko, Yasuda Naohiro, Yasuda Taketoshi, Imura Yoshinori, Morii Takeshi, Kikuta Kazutaka, Kawamoto Teruya, Nezu Yutaka, Baba Ichiro, Ohshika Shusa, Uehara Takeshi, Ueda Takafumi, Takahashi Jun, Kawano Hirotaka	4. 巻 15
2. 論文標題 Clinical Outcome of Low-Grade Myofibroblastic Sarcoma in Japan: A Multicenter Study from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2314 ~ 2314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15082314	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Araki Yoshihiro, Asano Naofumi, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Miwa Shinji, Igarashi Kentaro, Higuchi Takashi, Abe Kensaku, Taniguchi Yuta, Yonezawa Hiroataka, Morinaga Sei, Asano Yohei, Yoshida Takeshi, Hanayama Rikinari, Matsuzaki Juntaro, Ochiya Takahiro, Kawai Akira, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 25
2. 論文標題 A validation study for the utility of serum microRNA as a diagnostic and prognostic marker in patients with osteosarcoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 222-222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2023.13808	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 BANGCOY MARTIN LOUIE S., MIWA SHINJI, YAMAMOTO NORIO, HAYASHI KATSUHIRO, TAKEUCHI AKIHIKO, IGARASHI KENTARO, TANIGUCHI YUTA, MORINAGA SEI, ASANO YOHEI, TSUCHIYA HIROYUKI	4. 巻 43
2. 論文標題 Clinical Benefits of LigaSure for Surgical Amputation Without Tourniquet Use in Patients With Musculoskeletal Tumor	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2127 ~ 2133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.16374	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morinaga Sei, Yamamoto Norio, Tokoro Masaharu, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Miwa Shinji, Igarashi Kentaro, Taniguchi Yuta, Asano Yohei, Nojima Takayuki, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 37
2. 論文標題 Antibacterial effect and biological reaction of calcium phosphate cement impregnated with iodine for use in bone defects	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Biomaterials Applications	6. 最初と最後の頁 1716 ~ 1723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/08853282231164827	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Higuchi Takashi, Takeuchi Akihiko, Munesue Seiichi, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Harashima Ai, Yamamoto Yasuhiko, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 22
2. 論文標題 A nonsteroidal anti-inflammatory drug, zaltoprofen, inhibits the growth of extraskeletal chondrosarcoma cells by inducing PPAR , p21, p27, and p53	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Cycle	6. 最初と最後の頁 939 ~ 950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15384101.2023.2166195	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 ARAKI YOSHIHIRO, YAMAMOTO NORIO, HAYASHI KATSUHIRO, TAKEUCHI AKIHIKO, MIWA SHINJI, IGARASHI KENTARO, HIGUCHI TAKASHI, ABE KENSAKU, TANIGUCHI YUTA, YONEZAWA HIROTAKA, MORINAGA SEI, ASANO YOHEI, NOJIMA TAKAYUKI, TSUCHIYA HIROYUKI	4. 巻 36
2. 論文標題 Primary Osteosarcoma in Patients Over 75 Years of Age: A Case Series and Literature Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 2899 ~ 2909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.13031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 ARAKI YOSHIHIRO, YAMAMOTO NORIO, HAYASHI KATSUHIRO, TAKEUCHI AKIHIKO, MIWA SHINJI, IGARASHI KENTARO, HIGUCHI TAKASHI, ABE KENSAKU, TANIGUCHI YUTA, YONEZAWA HIROTAKA, MORINAGA SEI, ASANO YOHEI, TSUCHIYA HIROYUKI	4. 巻 42
2. 論文標題 Pretreatment Neutrophil Count and Platelet-lymphocyte Ratio as Predictors of Metastasis in Patients With Osteosarcoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1081 ~ 1089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.15570	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Azurin Edelyn S., Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Tada Kaoru, Miwa Shinji, Igarashi Kentaro, Higuchi Takashi, Yonezawa Hirotaka, Morinaga Sei, Asano Yohei, Saito Shiro, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 2022
2. 論文標題 Clinical Outcomes of Soft Tissue Sarcoma around the Elbow Joint: A Retrospective Single Institution Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sarcoma	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2022/1087726	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 AZURIN EDELYN S., YAMAMOTO NORIO, HAYASHI KATSUHIRO, TAKEUCHI AKIHIKO, MIWA SHINJI, IGARASHI KENTARO, HIGUCHI TAKASHI, YONEZAWA HIROTAKA, MORINAGA SEI, ASANO YOHEI, SAITO SHIRO, TSUCHIYA HIROYUKI	4. 巻 2
2. 論文標題 Monostotic Fibrous Dysplasia in the Femur Strongly Expressing RANKL With Concomitant Osteoporotic Vertebral Compression Fracture: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Diagnosis & Prognosis	6. 最初と最後の頁 93 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cdp.10082	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 ASANO YOHEI, YAMAMOTO NORIO, HAYASHI KATSUHIRO, TAKEUCHI AKIHIKO, MIWA SHINJI, IGARASHI KENTARO, TANIGUCHI YUTA, MORINAGA SEI, TADA KAORU, NOJIMA TAKAYUKI, TSUCHIYA HIROYUKI	4. 巻 42
2. 論文標題 Clinical Outcomes of Limb-sparing Tumor Surgery With Vascular Reconstruction for Bone and Soft-tissue Tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4619 ~ 4626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.15966	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Asano Yohei, Yamamoto Norio, Demura Satoru, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Kato Satoshi, Miwa Shinji, Igarashi Kentaro, Higuchi Takashi, Yonezawa Hirofumi, Araki Yoshihiro, Morinaga Sei, Saito Shiro, Sone Takashi, Kasahara Kazuo, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 The Therapeutic Effect and Clinical Outcome of Immune Checkpoint Inhibitors on Bone Metastasis in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2022.871675	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Kenjiro, Sato Koichi, Ochi Seishi, Kawano Shuhei, Munesue Seiichi, Harashima Ai, Oshima Yu, Kimura Kumi, Kyo Takashi, Yamamoto Yasuhiko	4. 巻 23
2. 論文標題 Inhibitory Effects of Saururus chinensis Extract on Receptor for Advanced Glycation End-Products-Dependent Inflammation and Diabetes-Induced Dysregulation of Vasodilation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5757 ~ 5757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23105757	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyagawa Taro, Iwata Yasunori, Oshima Megumi, Ogura Hisayuki, Sato Koichi, Nakagawa Shiori, Yamamura Yuta, Kamikawa Yasutaka, Miyake Taito, Kitajima Shinji, Toyama Tadashi, Hara Akinori, Sakai Norihiko, Shimizu Miho, Furuichi Kengo, Munesue Seiichi, Yamamoto Yasuhiko, Kaneko Shuichi, Wada Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Soluble receptor for advanced glycation end products protects from ischemia- and reperfusion-induced acute kidney injury	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biology Open	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/bio.058852	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 ASANO YOHEI, YAMAMOTO NORIO, HAYASHI KATSUHIRO, TAKEUCHI AKIHIKO, MIWA SHINJI, IGARASHI KENTARO, YONEZAWA HIROTAKA, ARAKI YOSHIHIRO, MORINAGA SEI, SAITO SHIRO, NOJIMA TAKAYUKI, TSUCHIYA HIROYUKI	4. 巻 42
2. 論文標題 Impact of Tumor Growth Speed of Primary Lesions on the Clinical Outcomes of Appendicular Skeletal Metastases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 229 ~ 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15477	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Asano Yohei, Miwa Shinji, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Igarashi Kentaro, Yonezawa Hirotaka, Araki Yoshihiro, Morinaga Sei, Nojima Takayuki, Ikeda Hiroko, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 A scoring system combining clinical, radiological, and histopathological examinations for differential diagnosis between lipoma and atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-04004-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 ARAKI YOSHIHIRO, YAMAMOTO NORIO, HAYASHI KATSUHIRO, TAKEUCHI AKIHIKO, MIWA SHINJI, IGARASHI KENTARO, HIGUCHI TAKASHI, ABE KENSAKU, TANIGUCHI YUTA, YONEZAWA HIROTAKA, MORINAGA SEI, ASANO YOHEI, TSUCHIYA HIROYUKI	4. 巻 42
2. 論文標題 Pretreatment Neutrophil Count and Platelet-lymphocyte Ratio as Predictors of Metastasis in Patients With Osteosarcoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1081 ~ 1089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15570	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miwa Shinji, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Igarashi Kentaro, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 23
2. 論文標題 Therapeutic Targets and Emerging Treatments in Advanced Chondrosarcoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1096 ~ 1096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23031096	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi A, Yamamoto N, Ohmori T, Hayashi K, Miwa S, Igarashi K, Higuchi T, Abe K, Yonezawa H, Morinaga S, Araki Y, Asano Y, Saito S, Tsuchiya H.	4. 巻 23
2. 論文標題 Primary total knee arthroplasty assisted by computed tomography-free navigation for secondary knee osteoarthritis following massive calcium phosphate cement packing for distal femoral giant-cell bone tumor treatment: a case report.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Musculoskelet Disord.	6. 最初と最後の頁 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12891-022-05131-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 AZURIN EDELYN S., YAMAMOTO NORIO, HAYASHI KATSUHIRO, TAKEUCHI AKIHIKO, MIWA SHINJI, IGARASHI KENTARO, HIGUCHI TAKASHI, YONEZAWA HIROTAKA, MORINAGA SEI, ASANO YOHEI, SAITO SHIRO, TSUCHIYA HIROYUKI	4. 巻 2
2. 論文標題 Monostotic Fibrous Dysplasia in the Femur Strongly Expressing RANKL With Concomitant Osteoporotic Vertebral Compression Fracture: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Diagnosis & Prognosis	6. 最初と最後の頁 93 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cdp.10082	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morinaga Sei, Miwa Shinji, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Igarashi Kentaro, Tada Kaoru, Langit Mickhael B, Yonezawa Hirotaka, Araki Yoshihiro, Asano Yohei, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 29
2. 論文標題 Clinical characteristics of patients with undergoing unplanned excisions of malignant soft tissue tumors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Surgery	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/23094990211057597	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miwa Shinji, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Igarashi Kentaro, Tada Kaoru, Yonezawa Hirotaka, Morinaga Sei, Araki Yoshihiro, Asano Yohei, Saito Shiro, Okuda Miho, Taki Junichi, Ikeda Hiroko, Nojima Takayuki, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 A Radiological Scoring System for Differentiation between Enchondroma and Chondrosarcoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3558 ~ 3558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13143558	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Xu Gang, Aiba Hisaki, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Miwa Shinji, Higuchi Takashi, Abe Kensaku, Taniguchi Yuta, Araki Yoshihiro, Saito Shiro, Yoshimura Kenichi, Murakami Hideki, Tsuchiya Hiroyuki, Kawai Akira	4. 巻 21
2. 論文標題 Efficacy of perioperative chemotherapy for synovial sarcoma: a retrospective analysis of a Nationwide database in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-021-08485-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 ARAKI YOSHIHIRO, YAMAMOTO NORIO, HAYASHI KATSUHIRO, TAKEUCHI AKIHIKO, MIWA SHINJI, IGARASHI KENTARO, HIGUCHI TAKASHI, ABE KENSAKU, TANIGUCHI YUTA, YONEZAWA HIROTAKA, MORINAGA SEI, ASANO YOHEI, TSUCHIYA HIROYUKI	4. 巻 41
2. 論文標題 Delayed Initiation of Treatment Is Associated With Metastasis of Malignant Bone Tumor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2993 ~ 2999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15081	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Araki Yoshihiro, Aiba Hisaki, Yoshida Takeshi, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Miwa Shinji, Igarashi Kentaro, Nguyen Tuan D., Ishii Kiyoko, Nojima Takayuki, Takahashi Satoru, Murakami Hideki, Tsuchiya Hiroyuki, Hanayama Rikinari	4. 巻 11
2. 論文標題 Osteosarcoma-Derived Small Extracellular Vesicles Enhance Tumor Metastasis and Suppress Osteoclastogenesis by miR-146a-5p	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 667109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2021.667109	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miwa S., Nojima T., Alomesen A. A., Ikeda H., Yamamoto N., Nishida H., Hayashi K., Takeuchi A., Igarashi K., Higuchi T., Yonezawa H., Araki Y., Morinaga S., Asano Y., Tsuchiya H.	4. 巻 23
2. 論文標題 Associations of PD-L1, PD-L2, and HLA class I expression with responses to immunotherapy in patients with advanced sarcoma: post hoc analysis of a phase 1/2 trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 1620 ~ 1629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12094-021-02559-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Akihiko Takeuchi, Norio Yamamoto, Katsuhiko Hayashi, Shinji Miwa, Kentaro Igarashi, Yuta Taniguchi, Yoshihiro Araki, Hiroataka Yonezawa, Sei Morinaga, Hiroyuki Tsuchiya
2. 発表標題 Over 7-years follow-up of tumor-devitalized frozen autografts of long bones for the patients with malignant bone tumors
3. 学会等名 The 13th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akihiko Takeuchi, Makoto Endo, Akira Kawai, Yoshihiro Nishida, Ryu Terauchi, Akihiko Matsumine, Hisaki Aiba, Tomoki Nakamura, Susumu Tandai, Toshifumi Ozaki, Manabu Hoshi, Kenichi Yoshimura, Akihiro Nomura, Toshinori Murayama, Hiroyuki Tsuchiya
2. 発表標題 Randomized placebo-controlled double blind phase II study of zaltoprofen for patient with diffuse-type and unresectable localized tenosynovial giant cell tumors
3. 学会等名 The Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山本 靖彦 (Yamamoto Yasuhiko) (20313637)	金沢大学・医学系・教授 (13301)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	棟居 聖一 (Munesue Seiichi)	金沢大学・医学系・助教 (13301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------