

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：84409

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05448

研究課題名(和文) 希少がんに対する研究開発を加速する肉腫バイオリソースの基盤整備

研究課題名(英文) Infrastructure maintenance of Sarcoma Bio-resources to promote research and development for rare cancers

研究代表者

中 紀文(Naka, Norifumi)

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター(研究所)・その他部局等・整形外科主任部長

研究者番号：90601964

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：平成28-令和1年度において47例の肉腫患者検体を用いて細胞株の樹立作業を行い、in vitroで安定的に増殖する肉腫細胞株を14株、このうちin vivoでも継続的な腫瘍形成を示すことを確認できたものを6株得た(平滑筋肉腫、淡明細胞肉腫、脱分化型脂肪肉腫、ユーイング肉腫、ユーイング様小円形細胞肉腫、未分化多形肉腫、各1株)。これらの肉腫細胞株はヌードマウス皮下注にて腫瘍を形成し動物実験を行うことが可能で、今後希少で治療困難な肉腫の病態解明や新規治療法開発のために極めて有用な研究ツールになるものと思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られる肉腫バイオリソースは全て日本人の肉腫患者から樹立されたもので、人種差を考慮することなく我が国の肉腫患者治療に直接還元しうる日本人由来の肉腫解析ツールであり、今後大規模な国際共同研究の提案に対しても即座に対応しうる。また、通常の研究環境でin vitroからin vivoへ連続する実験が可能であり、再現性・利便性・経済性に特に優れる。短期間で薬効評価の情報を提供し、実施すべき多施設共同研究の選択や医薬品審査の標準化にも応用可能であり、我が国におけるエビデンスの確立に大いに資するものと期待される。

研究成果の概要(英文)：In the period of experimental research (from 2016-2019), we tried to do the establishment work of permanent sarcoma cell lines against the surgical samples of 47 patients with sarcoma. As a result, we gained 14 sarcoma cell lines stably growing in vitro, and finally succeed in establishing 6 sarcoma cell lines (leiomyosarcoma, clear cell sarcoma, dedifferentiated liposarcoma, Ewing sarcoma, Ewing-like sarcoma, undifferentiated pleomorphic sarcoma, respectively) continuously growing in vitro and in vivo. These cell lines showing tumorigenicity in subcutaneously inoculated athymic nude mice enable anyone to perform a lot of animal experiments. They will lead to a considerable increase in our understanding of the Sarcomagenesis, and provide key insight into more efficient drug design and therapy for rare and refractory sarcomas in future.

研究分野：骨軟部肉腫

キーワード：肉腫 バイオリソース 希少がん 細胞株 前臨床試験

### 1. 研究開始当初の背景

骨・軟部肉腫は骨、筋肉、脂肪などの間葉系細胞に由来する悪性腫瘍で、全身各所に発生し、手術治療以外には有効な治療法が乏しい疾患群である。他のがん種に比べて発症頻度は低く発症年齢が若年で、罹患患者の約 2 分の 1 は遠隔（肺）転移を生じ不幸な転帰にいたる希少難治性疾患の一つである。その希少性ゆえに研究材料となる肉腫培養細胞株や疾患動物モデルが十分に供給されておらず、難治性の肉腫の病態を解明し新たな治療法を開発するために、**in vitro** から **in vivo** で連続して利用可能な肉腫バイオリソースの構築が喫緊の課題となっていた。

### 2. 研究の目的

骨・軟部肉腫患者の臨床材料から種々の肉腫細胞株の樹立および実験動物モデルの構築を行い、再現性・利便性・経済性に秀でた肉腫に対する病態解明/創薬解析ツールの整備を行うこと、さらにその整備作業を通じて、肉腫のがん化・転移機構の解明および新規の治療法、薬剤、医療機器の開発に迅速かつ効率的に取り組むことである。

### 3. 研究の方法

以下に示す 5 つの段階を経て整備が遅れている肉腫病態/創薬解析ツールのパネル化を目指すとともに、肉腫のがん化・転移機構の解明と新規の創薬開発に取り組む (図 1)。

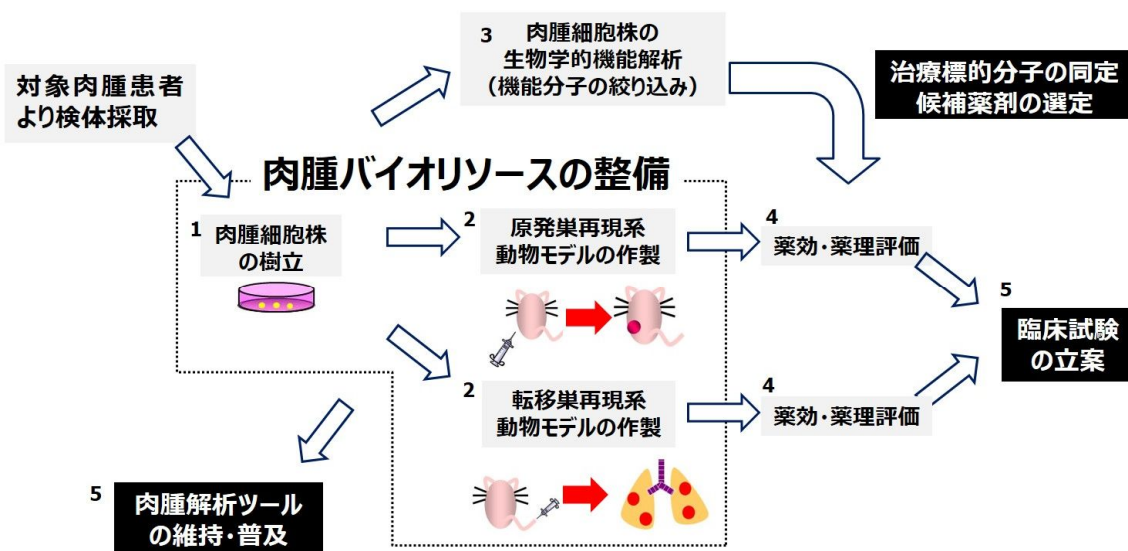


図 1 研究戦略

#### (1) 臨床症例からの骨・軟部肉腫細胞株樹立

大阪大学整形外科骨・軟部腫瘍研究チーム（大阪大学，大阪国際がんセンター，国立大阪医療センター）によって治療を受けた肉腫患者のうち informed consent が得られた症例から継続的に肉腫細胞株の樹立を試みる。肉腫患者の治療経過中に実施される生検，原発巣手術，転移巣手術などの切除組織を対象とし，その材料の中から腫瘍細胞の分離・培養を行い *in vitro* で安定的に増殖可能な細胞株を樹立する。

#### (2) 培養肉腫細胞株からの疾患動物モデルの作製

樹立された肉腫細胞株をヌードマウス背部皮下結合織内に同所性に移植する。2 ヶ月以内に 1cm 以上の観察・評価可能な腫瘍形成を示す細胞株を選別し，原発巣の腫瘍形成過程を再現する実験動物モデルを作製する。さらに，肉腫細胞株をヌードマウス尾静脈内に注入することで肺転移巣を形成させ，再現性の高い肉腫肺転移モデルを作製する。

#### (3) 肉腫細胞株各々の生物学的機能解析（シグナル伝達路の解析等）

悪性腫瘍においてリン酸化の異常が様々なシグナル伝達路の異常な活性化を引き起こし，悪性腫瘍の発生や進展に深く関与していると考えられている。リン酸化抗体アレイを用いた網羅的なシグナル伝達路の活性化異常を解析し，作製された骨・軟部肉腫細胞株の生物学的性質を丹念に観察し様々な伝達経路の相互応答を詳細に調べ，kinase 以外の分子も視野に入れ，治療標的として最適な機能分子の絞り込みを行う。

#### (4) 培養肉腫細胞株および疾患動物モデルでの薬効・薬理評価

構築された細胞株パネルを利用し疾患特異的な治療標的分子になる可能性が高い機能分子のスクリーニングアッセイ系を確立するとともに，見出した機能分子に対する種々の候補薬剤（RNA 製剤，抗体医薬，キナーゼ阻害剤，大阪大学が保有する低分子化合物のライブラリーなど）を培養細胞系，実験動物モデル（原発巣/転移巣再現系）で順次投与し，その薬効を短期間で評価する。

(5) 得られた肉腫病態/創薬解析ツールの維持と普及，臨床試験の立案

肉腫バイオリソースの管理・維持は経験豊富な専任研究員を配属し，複数の研究員で細胞培養，動物飼育を分担する．他施設からの提供依頼に対応するとともに，公的生物資源バンクに預託し当該肉腫バイオリソースの普及に努める．得られた研究成果をもとに大阪大学未来医療センターと共同で臨床試験を立案する．

#### 4. 研究成果

(1) 臨床症例からの骨・軟部肉腫細胞株樹立

研究期間内に大阪大学整形外科骨・軟部腫瘍研究チームによって治療を受けた約 120 例の骨・軟部肉腫患者のうち informed consent が得られた 47 例で，治療経過中に実施される生検，原発巣手術，転移巣手術などの切除組織から腫瘍細胞の分離・培養を行い，in vitro で安定的に増殖可能な肉腫細胞株の樹立を試みた．悪性度の低い軟骨肉腫や高分化型脂肪肉腫は初代培養の成功例がなく，悪性度の高い肉腫でも数回の継代で培養不能に陥るものが過半数を占めたが，in vitro で安定的に増殖する肉腫細胞株が 14 株得られた．

(2) 培養肉腫細胞株からの疾患動物モデルの作製

樹立された肉腫細胞株を順次ヌードマウス背部皮下結合織内に同所性に移植し，2 ヶ月以内に 1cm 以上の観察・評価可能な腫瘤形成を示す細胞株を選別した．in vivo でも継続的な腫瘤形成を示し原発巣の腫瘍形成過程を再現する肉腫細胞株 6 株（平滑筋肉腫，淡明細胞肉腫，脱分化型脂肪肉腫，ユーイング肉腫，ユーイング様小円形肉腫，未分化多形肉腫，各 1 株）得ることに成功した．これらはいずれも腫瘍が巨大で，すでに遠隔他臓器転移を生じており，極めて難治性で臨床経過が著しく不良な症例であった．

(3) 肉腫細胞株各々の生物学的機能解析（シグナル伝達路の解析等）

樹立された肉腫細胞株でリン酸化抗体アレイを用いた網羅的な解析を行った．滑膜肉腫が c-MET 経路が活性化されている群と PDGFR 経路が活性化されている群に分類されることを見出し，活性化されているシグナル伝達路の阻害剤が各々の群で細胞株の増殖や生存を著明に抑制することが判明した（1-3）．また，淡明細胞肉腫や類上皮肉腫で c-MET 経路が（4,5），ユーイング肉腫や胞巣状横紋筋肉腫では IGF1R 経路が異常活性化されていることが観察された（図 2）．このことから，個々の腫瘍で活性化されているシグナル伝達路を調べることで有効性の高い薬剤を選択しうる可能性とともに，形態上の視点から分類されていた種々の肉腫を，活性化された driver kinase によって機能的な視点から新たに分類できる可能性が示唆された．

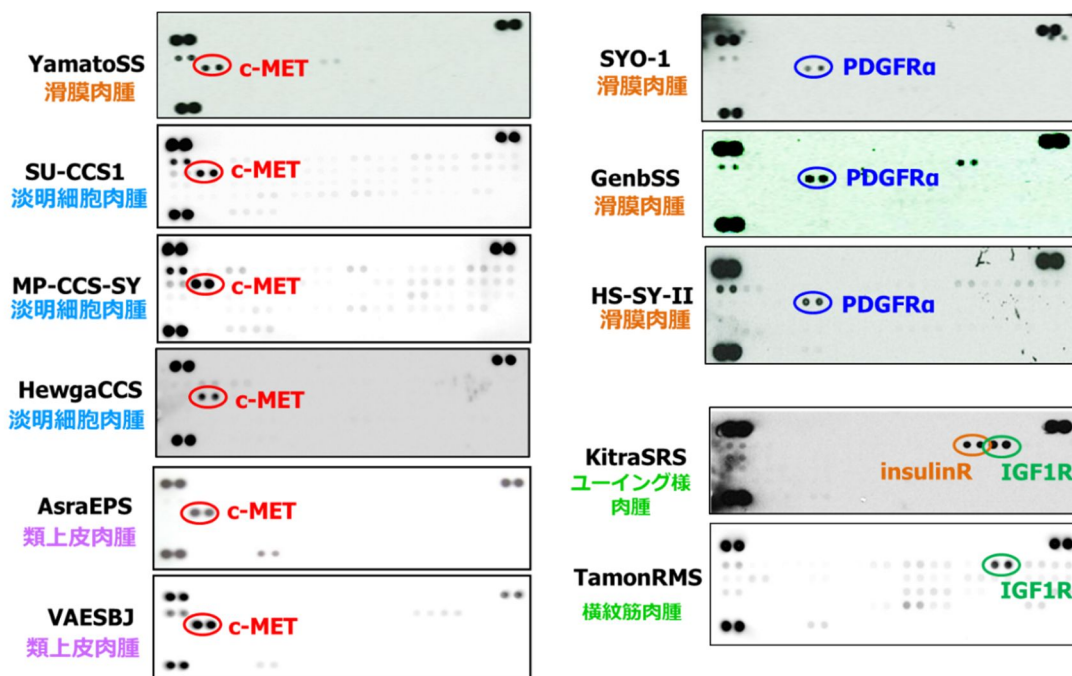


図 2 リン酸化抗体アレイ解析

(4) 培養肉腫細胞株および疾患動物モデルでの薬効・薬理評価

in vivo でも継続的な腫瘤形成を示し原発巣の腫瘍形成過程を再現する種々の肉腫細胞株を用い，担当がん状態のマウスに腫瘍に対する効果が期待される薬剤を投与し薬効・薬理評価を行った．滑膜肉腫，淡明細胞肉腫，ユーイング様小円形細胞肉腫において特異的なシグナル伝達路が異常活性化を示していること，活性化されたシグナル伝達路の阻害剤が培養状態のみならず動

物実験においても著明な腫瘍形成抑制効果を発揮することが示された。

ユーイング様小円形細胞肉腫は若年成人に発生する極めて予後不良の悪性軟部腫瘍である。近年の研究により本疾患で CIC-DUX4 融合遺伝子の発現が検出され、CIC-DUX4 sarcoma (CDS) なる新たな疾患が提唱されている。我々が樹立した CDS 細胞株 (Kitra-SRS) は CIC-DUX4 融合遺伝子を発現しており、ヌードマウスへの皮下注射により形成された腫瘍は臨床検体と同様の小円形細胞腫瘍を呈し、ヒト腫瘍をマウス背部に再現するものであった。さらに本細胞株は IGF-1 を自律的に産生し、IGF-1/IGF-1R シグナル伝達路を恒常的に活性化しており、IGF-1R 阻害剤が抗腫瘍効果を発揮することが判明した(6)。本細胞株は極めて予後不良のユーイング様小円形細胞肉腫に対する病態解明や新規治療法開発のための強力なツールとなることが大いに期待される。これらの研究成果は、現在有効な治療法に乏しい複数の肉腫において、肉腫細胞株の実験結果を基にオーダーメイド化治療を構築しうる可能性を示唆するものである。

また、trabectedin や eribulin などすでに臨床応用されている薬剤を滑膜肉腫や淡明細胞肉腫に用いた実験結果で、従来示されていなかった新たな作用機序が見出され、今後適応疾患の拡大や新たな併用療法への応用が期待された(7-9)。さらに骨肉腫に対する臨床試験中である TAS-115 が骨肉腫細胞株を用いた前臨床試験で著明な抗腫瘍効果を発揮することを明らかにした(10)。現在 RNA 製剤、抗体医薬、大阪大学が保有する低分子化合物のライブラリーなどを肉腫細胞株パネルに用いた網羅的な薬効・薬理評価も並行して実施されており、その薬効を短期間で評価することで、今後希少難治がんの病態解明研究や創薬開発研究の加速化に大きく寄与するものと考えられる。

(5) 得られた肉腫病態/創薬解析ツールの維持と普及、臨床試験の立案

肉腫バイオリソースの管理・維持は複数の研究員で細胞培養、動物飼育を分担している。国内外の肉腫研究機関からの提供依頼に対応し、依頼のあった複数の肉腫細胞株を譲渡している。今後得られた研究成果をもとに臨床試験を提案中である。

#### <引用文献>

1. Yasui H, Naka N, Imura Y, Outani H, Kaneko K, Hamada KI, Sasagawa S, Araki N, Ueda T, Itoh K, Myoui A, Yoshikawa H. Tailored Therapeutic Strategies for Synovial Sarcoma: Receptor Tyrosine Kinase Pathway Analyses Predict Sensitivity to the mTOR Inhibitor RAD001. *Cancer Lett.* 2014; 347(1): 114-122. doi: 10.1016/j.canlet.2014.01.027.
2. Imura Y, Nakai T, Yamada S, Outani H, Takenaka S, Hamada K, Araki N, Itoh K, Yoshikawa H, Naka N. Functional and therapeutic relevance of hepatocyte growth factor/c-MET signaling in synovial sarcoma. *Cancer Sci.* 2016; 107(12): 1867-1876. doi: 10.1111/cas.13092.
3. Yamada S, Imura Y, Nakai T, Nakai S, Yasuda N, Kaneko K, Outani H, Takenaka S, Hamada K, Myoui A, Araki N, Ueda T, Itoh K, Yoshikawa H, Naka N. Therapeutic potential of TAS-115 via c-MET and PDGFR signal inhibition for Synovial Sarcoma. *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 334. doi: 10.1186/s12885-017-3324-3.
4. Outani H, Tanaka T, Wakamatsu T, Imura Y, Hamada K, Araki N, Itoh K, Yoshikawa H, Naka N. Establishment of a novel clear cell sarcoma cell line (Hewga-CCS), and investigation of the antitumor effects of pazopanib on Hewga-CCS. *BMC Cancer.* 2014;14: 455. doi: 10.1186/1471-2407-14-455.
5. Imura Y, Yasui H, Outani H, Wakamatsu T, Hamada K, Nakai T, Yamada S, Myoui A, Araki N, Ueda T, Itoh K, Yoshikawa H, Naka N. Combined targeting of mTOR and c-MET signaling pathways for effective management of epithelioid sarcoma. *Mol Cancer.* 2014; 13:185. doi: 10.1186/1476-4598-13-185.
6. Nakai S, Yamada S, Outani H, Nakai T, Yasuda N, Mae H, Imura Y, Wakamatsu T, Tamiya H, Tanaka T, Hamada K, Tani A, Myoui A, Araki N, Ueda T, Yoshikawa H, Takenaka S, Naka N. Establishment of a novel human CIC-DUX4 sarcoma cell line, Kitra-SRS, with autocrine IGF-1R activation and metastatic potential to the lungs. *Sci Rep.* 2019;9(1):15812. doi: 10.1038/s41598-019-52143-3.
7. Yasui H, Imura Y, Outani H, Hamada K, Nakai T, Yamada S, Takenaka S, Sasagawa S, Araki N, Itoh K, Myoui A, Yoshikawa H, Naka N. Trabectedin is a promising antitumor agent for synovial sarcoma. *J Chemother.* 2016;28(5):417-24. doi: 10.1080/1120009X.2015.1133013.
8. Nakai T, Imura Y, Tamiya H, Yamada S, Nakai S, Yasuda N, Kaneko K, Outani H, Takenaka S, Hamada K, Myoui A, Araki N, Ueda T, Itoh K, Yoshikawa H, Naka N. Trabectedin is a promising antitumor agent potentially inducing melanocytic differentiation for clear cell sarcoma. *Cancer Med.* 2017; 6(9): 2121-2130. doi: 10.1002/cam4.1130.
9. Nakai S, Tamiya H, Imura Y, Nakai T, Yasuda N, Wakamatsu T, Tanaka T, Outani H, Takenaka S, Hamada K, Myoui A, Araki N, Ueda T, Yoshikawa H, Naka N. Eribulin suppresses clear cell sarcoma growth by inhibiting cell proliferation and inducing

melanocytic differentiation both directly and via vascular remodeling. *Mol Cancer Ther.* 2020 Mar;19(3):742-754. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0358.

10. Yasuda N, Takenaka S, Nakai S, Nakai T, Yamada S, Imura Y, Outani H, Hamada K, Yoshikawa H, Naka N. TAS-115 inhibits PDGFR /AXL/FLT-3 signaling and suppresses lung metastasis of osteosarcoma. *FEBS Open Bio.* 2020;10(5):767-779. doi: 10.1002/2211-5463.12827.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Imura Y, Takenaka S, Kakunaga S, Nakai T, Wakamatsu T, Outani H, Tanaka T, Tamiya H, Oshima K, Hamada K, Naka N, Araki N, Kudawara I, Ueda T, Yoshikawa H.	4. 巻 43(7)
2. 論文標題 Survival analysis of elderly patients with osteosarcoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Orthop.	6. 最初と最後の頁 1741-1747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00264-019-04332-y.	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 Outani H, Kakunaga S, Hamada K, Takenaka S, Imura Y, Nagata S, Tanaka T, Tamiya H, Ohshima K, Naka N, Kudawara I, Araki N, Ueda T, Yoshikawa H.	4. 巻 11(2)
2. 論文標題 Favorable outcomes of localized synovial sarcoma patients with high utilization rate of neoadjuvant and/or adjuvant chemotherapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 151-156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2019.1863.	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 Nakai S, Yamada S, Outani H, Nakai T, Yasuda N, Mae H, Imura Y, Wakamatsu T, Tamiya H, Tanaka T, Hamada K, Tani A, Myoui A, Araki N, Ueda T, Yoshikawa H, Takenaka S, Naka N.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Establishment of a novel human CIC-DUX4 sarcoma cell line, Kitra-SRS, with autocrine IGF-1R activation and metastatic potential to the lungs.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-55752-0.	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 Nakai S, Tamiya H, Imura Y, Nakai T, Yasuda N, Wakamatsu T, Tanaka T, Outani H, Takenaka S, Hamada K, Myoui A, Araki N, Ueda T, Yoshikawa H, Naka N.	4. 巻 19(3)
2. 論文標題 Eribulin suppresses clear cell sarcoma growth by inhibiting cell proliferation and inducing melanocytic differentiation both directly and via vascular remodeling.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Cancer Ther	6. 最初と最後の頁 742-754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-19-0358.	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 Yasuda N, Takenaka S, Nakai S, Nakai T, Yamada S, Imura Y, Outani H, Hamada K, Yoshikawa H, Naka N.	4. 巻 10
2. 論文標題 TAS-115 inhibits PDGFR /AXL/FLT-3 signaling and suppresses lung metastasis of osteosarcoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 767-779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12827.	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 Outani H, Imura Y, Tanaka T, Takenaka S, Oshima K, Hamada K, Kakunaga S, Joyama S, Naka N, Kudawara I, Ueda T, Araki N, Yoshikawa H.	4. 巻 23(1)
2. 論文標題 Clinical outcomes of patients with epithelioid sarcomas: impact and management of nodal metastasis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 181-188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-017-1179-x.	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 Yamada S, Imura Y, Nakai T, Nakai S, Yasuda N, Kaneko K, Outani H, Takenaka S, Hamada K, Myoui A, Araki N, Ueda T, Itoh K, Yoshikawa H, Naka N.	4. 巻 17(1)
2. 論文標題 Therapeutic potential of TAS-115 via c-MET and PDGFR signal inhibition for synovial sarcoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-017-3324-3.	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 Nakai T, Imura Y, Tamiya H, Yamada S, Nakai S, Yasuda N, Kaneko K, Outani H, Takenaka S, Hamada K, Myoui A, Araki N, Ueda T, Itoh K, Yoshikawa H, Naka N.	4. 巻 6(9)
2. 論文標題 Trabectedin is a promising antitumor agent potentially inducing melanocytic differentiation for clear cell sarcoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Med.	6. 最初と最後の頁 2121-2130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.1130.	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 Imura Y, Nakai T, Yamada S, Outani H, Takenaka S, Hamada K, Araki N, Itoh K, Yoshikawa H, Naka N.	4. 巻 107
2. 論文標題 Functional and therapeutic relevance of hepatocyte growth factor/c-MET signaling in synovial sarcoma.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1867-1876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13092.	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 Yasui H, Imura Y, Outani H, Hamada K, Nakai T, Yamada S, Takenaka S, Sasagawa S, Araki N, Itoh K, Myoui A, Yoshikawa H, Naka N.	4. 巻 28(5)
2. 論文標題 Trabectedin is a promising antitumor agent for synovial sarcoma.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Chemother.	6. 最初と最後の頁 417-424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/1120009X.2015.1133013.	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 Takenaka S, Naka N, Obata H, Joyama S, Hamada K, Imura Y, Kakunaga S, Aoki Y, Ueda T, Araki N, Yoshikawa H.	4. 巻 46(6)
2. 論文標題 Treatment outcomes of Japanese patients with Ewing sarcoma: difference between skeletal and extraskeletal Ewing sarcoma.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 522-528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyw032.	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 中 紀文	4. 巻 90(12)
2. 論文標題 創薬開発研究を加速する肉腫細胞株パネルの構築	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日本整形外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1046-1051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -



〔学会発表〕 計38件（うち招待講演 12件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 中 紀文, 伊村慶紀, 田宮大也, 王谷英達, 高橋俊二, 川井 章下村昭彦, 北村滋久, 米盛 勸, 山本 昇, 内藤陽一, 土井俊彦
2. 発表標題 新規経口マルチキナーゼ阻害剤TAS-115の骨肉腫に対する抗腫瘍効果 -臨床第1相試験-
3. 学会等名 第2回日本日本サルコーマ治療研究会学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田宮大也, 喜多洸介, 伊村慶紀, 若松透, 田中太晶, 中 紀文
2. 発表標題 トラベクテジン抵抗性粘液型脂肪肉腫に対しエリブリンが著効した1例
3. 学会等名 第2回日本日本サルコーマ治療研究会学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中 紀文
2. 発表標題 肉腫細胞株パネルの整備作業が加速する新たな対希少がん研究開発
3. 学会等名 第1回 福井県肉腫治療研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中 紀文
2. 発表標題 肉腫細胞株パネルの整備作業が加速する新たな対希少がん研究開発
3. 学会等名 第45回阪神地区整形外科を語る会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中 紀文
2. 発表標題 基礎的観点から見た新規抗軟部肉腫薬剤の適正使用
3. 学会等名 第52回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中 紀文，井上陽公，喜多洸介，田中太晶，伊村慶紀，若松 透，田宮大也
2. 発表標題 進行性または再発軟部肉腫に対するエリプリンの臨床成績：次治療薬の提案
3. 学会等名 第52回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中井 翔，山田修太郎，安田直弘，王谷英達，竹中 聡，濱田健一郎，名井 陽，吉川秀樹，田宮大也，田中太晶，伊村慶紀，若松 透，中 紀文
2. 発表標題 CIC-DUX4融合遺伝子を有するEwing-like sarcoma細胞株の樹立と機能解析
3. 学会等名 第52回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安田直弘，中井 翔，王谷英達，竹中 聡，濱田健一郎，吉川秀樹，中 紀文
2. 発表標題 LM8(マウス骨肉腫高肺転移株)に対するTAS-115の抗腫瘍効果とその作用機序の解析
3. 学会等名 第52回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中 紀文
2. 発表標題 肉腫細胞株パネルの整備作業から展開する新たな対肉腫治療戦略
3. 学会等名 第12回名古屋結合組織腫瘍研究フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中 紀文
2. 発表標題 肉腫細胞株パネルの整備と橋渡し研究への展開
3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊村慶紀，大島和也，田中太晶，田宮大也，中 紀文
2. 発表標題 エリブリンにより腫瘍縮小を認めた脱分化脂肪肉腫の3例
3. 学会等名 第130回中部日本整形外科災害外科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中井隆彰，中井 翔，安田直弘，濱田健一郎，王谷英達，竹中 聡，吉川秀樹，中 紀文
2. 発表標題 ヒト淡明細胞肉腫に対する選択的MET阻害剤の抗腫瘍効果
3. 学会等名 第91回日本整形外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安田直弘, 中井 翔, 中井隆彰, 濱田健一郎, 王谷英達, 竹中 聡, 吉川秀樹, 中 紀文
2. 発表標題 LM8(マウス骨肉腫高肺転移株)に対するTAS-115の抗腫瘍効果
3. 学会等名 第91回日本整形外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中井 翔, 安田直弘, 中井隆彰, 濱田健一郎, 王谷英達, 竹中 聡, 名井 陽, 吉川秀樹, 中 紀文
2. 発表標題 ヒト淡明細胞肉腫細胞株に対するeribulin mesilateの抗腫瘍効果とERK1/2を介した分化誘導作用
3. 学会等名 第91回日本整形外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中 紀文
2. 発表標題 希少がんに対する研究開発を加速する肉腫バイオリソースの基盤整備
3. 学会等名 第29回日本骨軟部放射線研究会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中 紀文
2. 発表標題 肉腫細胞株パネルを用いた新規治療標的探索
3. 学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術集会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naohiro Yasuda, Sho Nakai, Takaaki Nakai, Yoshinori Imura, Hironari Tamiya, Takaaki Tanaka, Hidetatsu Otani, Satoshi Takenaka, Kenichiro Hamada, Akira Myoui, Hideki Yoshikawa, Norifumi Naka
2. 発表標題 ANTI-TUMOR EFFECTS OF TAS-115 ON MURINE OSTEOSARCOMA CELL LINE (LM8) WITH HIGH METASTATIC POTENTIAL TO THE LUNG
3. 学会等名 CTOS 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中 紀文
2. 発表標題 創薬開発研究を加速する肉腫細胞株パネルの構築
3. 学会等名 国立がん研究センター希少がんセミナー (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中 紀文
2. 発表標題 肉腫細胞株パネルの整備作業から展開する新たな対肉腫治療戦略
3. 学会等名 第50回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中井隆彰, 中井 翔, 安田直弘, 山田修太郎, 金子恵子, 竹中 聡, 濱田健一郎, 中 紀文, 名井 陽, 吉川秀樹
2. 発表標題 淡明細胞肉腫に対する trabectedin (Yondelis; ET-743) の抗腫瘍効果
3. 学会等名 第50回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中井 翔, 中井隆彰, 安田直弘, 山田修太郎, 金子恵子, 竹中 聡, 濱田健一郎, 中 紀文, 名井 陽, 吉川秀樹
2. 発表標題 淡明細胞肉腫に対するeribulin mesilateの抗腫瘍効果
3. 学会等名 第50回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中井 翔, 中井隆彰, 安田直弘, 山田修太郎, 金子恵子, 竹中 聡, 濱田健一郎, 吉川秀樹, 中 紀文
2. 発表標題 淡明細胞肉腫に対するEribulin mesilateの抗腫瘍効果
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中井隆彰, 中井 翔, 安田直弘, 山田修太郎, 金子恵子, 竹中 聡, 濱田健一郎, 吉川秀樹, 中 紀文
2. 発表標題 淡明細胞肉腫に対する選択的MET阻害剤の抗腫瘍効果
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田修太郎, 王谷英達, 中井隆彰, 中井 翔, 安田直弘, 竹中 聡, 濱田健一郎, 吉川秀樹, 中 紀文
2. 発表標題 新規CIC-DUX4融合遺伝子を有する小円形細胞肉腫細胞株(Kitra-SRS)の樹立
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中井隆彰, 中井 翔, 安田直弘, 山田修太郎, 竹中 聡, 濱田健一郎, 吉川秀樹, 中 紀文
2. 発表標題 Trabectedin (Yondelis)は淡明細胞肉腫の分化を誘導して抗腫瘍効果を発揮する
3. 学会等名 第129回中部日本整形外科災害外科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中井隆彰, 中井 翔, 安田直弘, 山田修太郎, 竹中 聡, 濱田健一郎, 吉川秀樹, 中 紀文
2. 発表標題 淡明細胞肉腫に対するMET阻害剤の抗腫瘍効果
3. 学会等名 第32回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中井 翔, 中井隆彰, 安田直弘, 山田修太郎, 竹中 聡, 濱田健一郎, 吉川秀樹, 中 紀文
2. 発表標題 淡明細胞肉腫に対するeribulin mesilateの抗腫瘍効果
3. 学会等名 第32回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田修太郎, 王谷英達, 中井隆彰, 中井 翔, 安田直弘, 竹中 聡, 濱田健一郎, 吉川秀樹, 中 紀文
2. 発表標題 新規Ewing-like sarcoma細胞株, Kitra-SRSにおけるCIC-DUX4融合遺伝子の解析
3. 学会等名 第32回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sho Nakai; Takaaki Nakai; Yoshinori Imura; Shutaro Yamada; Hidetatsu Otani; Satoshi Takenaka; Kenichiro Hamada; Akira Myoui; Hideki Yoshikawa; Norifumi Naka
2. 発表標題 ANTI-TUMOR EFFECTS OF ERIBULIN MESILATE ON CLEAR CELL SARCOMA CELL LINES
3. 学会等名 Connective Tissue Oncology Society 2017 Annual Meeting
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中 紀文
2. 発表標題 肉腫細胞株パネルを用いた治療ターゲットの探索
3. 学会等名 第89回日本整形外科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中 紀文
2. 発表標題 創薬開発研究を加速する肉腫細胞株パネルの構築
3. 学会等名 第89回日本整形外科学会総（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山田修太郎, 中井隆彰, 金子恵子, 竹中 聡, 濱田健一郎, 名井 陽, 吉川秀樹, 中 紀文
2. 発表標題 TAS115は単剤でc-METまたはPS DGFR シグナルに依存した複数の滑膜肉腫細胞株に対し抗腫瘍効果を発揮する
3. 学会等名 第49回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2016年



1. 発表者名 中井隆彰, 山田修太郎, 濱田健一郎, 金子恵子, 竹中 聡, 名井 陽, 吉川秀樹, 中 紀文
2. 発表標題 淡明細胞肉腫に対するMET阻害剤の抗腫瘍効果
3. 学会等名 第31回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 王谷英達, 伊村慶紀, 大島和也, 荒木信人, 中 紀文
2. 発表標題 滑膜肉腫特異的融合遺伝子SS18-SSXの腫瘍原生における役割
3. 学会等名 第31回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中 紀文
2. 発表標題 創薬開発研究を加速する肉腫細胞株パネルの構築
3. 学会等名 第54回日本がん治療学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hidetatsu Otani; Takaaki Tanaka; Yoshinori Imura; Kazuya Oshima; Nobuhito Araki; Takaaki Nakai1; Kenichiro Hamada; Takafumi Ueda; Hideki Yoshikawa; Norifumi Naka
2. 発表標題 THE EFFECT OF SS18-SSX ON TUMOR-GROWTH AND INITIATION OF SYNOVIAL SARCOMA
3. 学会等名 Connective Tissue Oncology Society 2016 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Takaaki Nakai; Yoshinori Imura; Shutaro Yamada; Sho Nakai; Hidetatsu Otani; Satoshi Takenaka; Kenichiro Hamada; Akira Myoui; Nobuhito Araki; Kazuyuki Itoh; Hideki Yoshikawa; Norifumi Naka
2. 発表標題 ANTI-TUMOR EFFECTS OF TRABECTEDIN ON CLEAR CELL SARCOMA CELL LINES
3. 学会等名 Connective Tissue Oncology Society 2016 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2016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	田中 太晶  (Tanaka Takaaki)  (00796245)	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター (研究所)・その他部局等・整形外科医長   (84409)	
研究分担者	伊村 慶紀  (Imura Yoshinori)  (40772687)	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター (研究所)・その他部局等・整形外科医長   (84409)	
研究分担者	田宮 大也  (Tamiya Hironari)  (70811686)	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター (研究所)・その他部局等・整形外科 副部長   (84409)	
研究分担者	若松 透  (Wakamatsu Toru)  (90833476)	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター (研究所)・その他部局等・整形外科医長   (84409)	
研究分担者	竹中 聡  (Takenaka Satoshi)  (00588379)	大阪大学・医学部附属病院・その他   (14401)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	名井 陽  (Myoui Akira)  (10263261)	大阪大学・医学部附属病院・准教授   (14401)	
研究分担者	濱田 健一郎  (Hamada Kenichi rou)  (50649043)	大阪大学・医学系研究科・助教   (14401)	
研究分担者	吉川 秀樹  (Yoshikawa Hideki)  (60191558)	大阪大学・医学系研究科・理事・副学長   (14401)	