

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17H01585

研究課題名（和文）デスモイド型線維腫症の病態に基づく診断、新規治療開発への学際的・国際的共同研究

研究課題名（英文）Interdisciplinary and international collaborative research for diagnosis and development of novel treatment based on pathophysiology of desmoid-type fibromatosis.

研究代表者

西田 佳弘（NISHIDA, YOSHIHIRO）

名古屋大学・医学部附属病院・病院教授

研究者番号：50332698

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 28,800,000円

研究成果の概要（和文）：デスモイドのドライバー遺伝子はCTNNB1が中心であることが確認され、診断におけるカテニンの免疫染色の限界、CTNNB1変異解析の有用性、また手術治療成績にCTNNB1変異型が影響を及ぼし、薬物治療成績には影響しないことを明らかにした。希少疾患であるデスモイドに対する診療ガイドラインを国内、世界的に策定した。各種薬物治療、手術治療成績を明らかにしたことで次回ガイドライン改訂版の基盤データとなった。デスモイドの新規治療薬候補を見出し、今後新たな薬剤となる可能性を示した。国際共同研究としてデスモイドに対する患者立脚型アウトカム評価の日本語版を作成し、今後世界共通の評価尺度として使用可能とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

デスモイドの発症に関する遺伝子変異を解明し、薬物治療・手術治療の臨床成績を明らかにし、国内・国際診療ガイドラインを策定したことで、デスモイド患者・家族、医療担当者の疾患と診療手順に関する理解を深めることができた。また、適切な診療方法について情報を発信することができた。デスモイドに対する新たな薬剤開発の実施、および国際共同研究基盤を構築したことで、デスモイドの診療水準の向上に寄与した。

研究成果の概要（英文）：The results of the present study confirmed that CTNNB1 is the main driver gene for desmoids, and the limitations of immunostaining for β -catenin in diagnosis, and the impact of CTNNB1 mutations on surgical treatment outcomes and drug treatment outcomes has been shown. Clinical practice guidelines for desmoids have been established, both domestically and internationally. By clarifying the results of various drug treatments and surgical treatments, they became the basic data for the next revision of the guidelines. We discovered a new therapeutic drug candidate for desmoids and showed the possibility of becoming a new drug in the future. As an international joint research, we created a Japanese version of the patient-reported outcome evaluation for desmoids, and made it possible to use it as a globally common evaluation scale in the future.

研究分野：整形外科学、希少疾患・希少がん、骨・軟部腫瘍学

キーワード：デスモイド ドライバー遺伝子 CTNNB1 ゲノムワイド関連解析 診療ガイドライン 国際共同研究 drug repositioning

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 社会的背景

デスマイド型線維腫症(以下デスマイド)は、100万人に2-4人程度発症するきわめて希な疾患であり、WHO分類では中間型腫瘍に分類され、局所再発率はきわめて高いが遠隔転移をしないため、“がん”としての診療対象とならない。希少疾病、一般的ながんではない、手術後の局所再発率がきわめて高い、関節可動域制限や強い疼痛が患者のADL/QOLを低下させることなど様々な問題を引き起こしている。身体どの部分からも発生する可能性があり、様々な科の医師が対応し、不適切に切除することで術後機能障害を起こす、また治療方針を知らずに診療する、保険上認められている薬物治療がない、希少がんとしての研究助成とならない、希な腫瘍で悪性ではないため研究対象となりにくく、また海外との共同研究・情報共有が不十分である、患者が診療方針を知る機会がない、などが大きな問題となっている。

(2) 学術的背景

デスマイドに対する治療の中心は広範切除であったが、術後のきわめて高い再発率、質の高い手術を実施しても切除線評価と再発率の間に有意差がないとの解析結果¹⁾から、研究代表施設ではCOX-2阻害剤による保存的治療を前向きに実施し、その成果の発表²⁾とデスマイドに対する保存的治療を中心とした新規治療アルゴリズム³⁾を提言してきた。ヨーロッパを中心として海外からも保存的治療法中心の診療アルゴリズムが提言されつつある⁴⁾。日本でも診療ガイドラインを確立し、普及する目的で、研究代表者は2014年度から厚生労働科学研究、難治性疾患政策研究事業「腹腔外デスマイド型線維腫症患者の診断基準、重症度分類および診療ガイドライン確立に向けた研究」の研究代表者も務めている。しかし、COX-2阻害剤を中心とした治療の有効性の限界⁵⁾、悪性ではない本腫瘍に対する抗がん剤の有効性および有害事象の報告⁶⁾、高額で副作用の強い分子標的治療薬の有効性報告⁷⁾など、切除不能デスマイドに対する安全で低コストの画期的な薬剤開発は進んでいない。腫瘍発生の病態を明らかにすることで、治療開発につながる発見は多い。デスマイドに関しては、APC遺伝子変異に基づく家族性大腸腺腫症に随伴して発症するデスマイド(Gardner症候群)を除くと、ほとんどが、カテニン遺伝子(CTNNB1)の変異によって発症することがわかっている。CTNNB1変異には数種の型があり、その型とデスマイドに対する手術治療成績との関連^{8,9)}が報告されている。本課題研究代表者はCTNNB1型によっては縮小手術の可能性を報告¹⁰⁾し、またCTNNB1変異型と薬物治療成績との関連を世界で初めて報告した¹¹⁾。しかし、CTNNB1変異型がデスマイドの治療反応性を決定する唯一の因子でないことは上記諸報告の統計学的解析から明らかであり、後天的因子である発症年齢、発生部位が治療成績に関連することが明らかとなっている¹²⁾。デスマイドについて環境要因と考えられる生体内各種サイトカイン発現や腫瘍局在部位における力学的環境の影響についてはほとんど研究・報告はされていない。またデスマイドは切除部位周辺から再発するだけでなく、離れた部位(遠隔転移ではなく、同じ四肢内の離れた部位など)に再発することが多く、その病態はまったく明らかとなっていない。したがって、デスマイドの病態をよりいっそう明らかにし、適切な診断法を確立し、新規治療法を開発する必要がある。

2. 研究の目的

背景に記載した諸問題を解決するために、本申請課題では(1)病態の解明、(2)適切な診断法の確立、(3)新規治療法の開発、および(4)患者、診療担当医師への情報発信を達成することを目的とする。具体的内容を以下に記載する。

(1)病態の解明。デスマイドのcell of origin(起始細胞)の特定、そこから発生するためのCTNNB1変異の役割、腫瘍増殖のシグナルを与える微小環境因子の検討。最近Duke大学のAlman教授(研究協力者)らのグループがNG2を発現するpericyteにAPC遺伝子変異あるいはCTNNB1エクソン3の遺伝子変異を導入するとデスマイドが発症することを報告した¹³⁾。しかし論文中には未記載だが、本モデルマウスにおけるデスマイドの発症率は低い(Alman博士、筆頭著者の佐藤博士より)ため、NG2発現細胞に変異が生ずることでデスマイド発症機序を完全に説明できない。研究協力者(榎本)により間葉系幹細胞の新規マーカー分子であるMeflinが同定された¹⁴⁾。Meflin発現細胞にCTNNB1エクソン3の欠損を導入したトランスジェニックマウスを作製することでcell of originを解明する。また、研究分担者によりデスマイド組織を用いてWhole Exome Sequencingを実施し、CTNNB1およびAPC遺伝子以外の変異遺伝子を特定する。デスマイドにおける局所要因として力学的負荷が及ぼす影響を明らかにする。メカノレセプターの研究を実施している研究協力者との共同で実施する。研究分担者により、デスマイド組織を用いてゲノムワイド関連解析を行い、疾患感受性遺伝子、薬効予測可能な遺伝子を解析する。

(2)適切な診断法の確立。現在は、カテニンの免疫染色による核内濃染が診断の一助になっているが、核内に染まらなくてもデスマイドであることがCTNNB1変異診断より明らかになっている⁵⁾。従来使用されている抗カテニン抗体ではなく、カテニンに対する非リン酸化抗体を使用した免疫染色で、より病態を反映した診断法を確立する。またWhole Exome Sequencingにより、デスマイド診断における遺伝子診断の意義を明らかにする。また海外でも研究協力者(Dr. Colombo)により、Whole Exome Sequencingは進められつつあり、その結果を共有することで疾患の病態解明、適正な診断へつなげる。また、MRIを含めた画像評価によってデスマイドの予後予測が可能になれば、診断時あるいは診療途中において患者への有用な情報となるため、画像検査の有用性を解析することには有意義である。

(3)新規治療法の開発。ヒトデスマイドの培養細胞を変異型別に確立し¹⁵⁾、研究協力者(濱田、大野、大河原)とともにin vitroの系でdrug repositioning法により、デスマイド細胞の増殖を効率的に阻害する薬物Xを同定した(未投稿論文)。本研究により、デスマイド発生マウスモデルを作製し、in vivoでの薬効を確認する。マウスモデルにおいて非臨床POCが証明されれば、研究代表者は研究協力者とともにPMDA相談を実施する。助言を踏まえて医師主導臨床試験あるいは臨床研究を立案し、実施する。

(4)患者、診療担当医師への情報発信。希少疾患であるデスマイドに対する診療方針は施設によって一定していない。従来の診療方針に関するデータ、および診療実性のデータを収集・解析することは今後の診療ガイドラインを策定するために重要である。患者は、適切な診断・診療方法、新規治療法の情報だけではなく、デスマイドの病態解明に関連する情報も必要としている。各種メディア等を通じて診療を担当する医師とデスマイド患者に広く情報を発信する。デスマイドに対する適切な診療方法を発信するために、厚生労働科学研究、難治性疾患政策研究事業「腹腔外デスマイド型線維腫症患者の診断基準、重症度分類および診療ガイドライン確立に向けた研究」と共同して診療ガイドラインを作成し、日本整形外科学会および日本医療機能評価機構のEBM普及推進事業(Minds)を通して広く発信する。

(5)国際共同研究。デスマイドに対する国際的な診療ガイドライン策定に参画し、本邦での診療ガイドラインの内容を比較検討し、改訂時に向けた基盤データとする。また、デスマイドは希少疾患であるため、海外との多施設共同研究によりエビデンスレベルの高い研究結果を得ることをめざす。また、治療介入試験での治療成績評価においては患者自身の評価が重要であることが認識されている。米国NIH(米国立衛生研究所)が確立したPROMIS(Patient Reported Outcomes Measurement Information System:患者報告アウトカム測定法情報システム)を日本でも使用できることを目指す。

3. 研究の方法

(1) NG2およびMeflin発現細胞にCTNNB1エクソン3の変異を導入したデスマイド発生マウスモデルの作製。NG2-CreERマウスとRosa26RlacZマウスと交配させ、タモキシフェンの投与によりLacZ陽性細胞を評価した。次に交配させたマウスとCtnnb1エクソン3のloxPマウスを交配させることでNG2特異的Ctnnb1 ex3 conditional knockout miceを作製し、デスマイドの形成を評価する。デスマイドが形成されない場合は、APC遺伝子のknockout miceにおいてデスマイド様腫瘍形成が可能かどうかを評価する予定とした。NG2以外に、線維芽細胞で発現するMeflinに着目し、Meflin-Creマウスを用いて、Meflin発現時に特異的にCtnnb1エクソン3をノックアウトするマウスを作製し、デスマイド様組織が形成されるかを評価した。Meflin-Creマウスの作製は研究協力者が実施した。

CTNNB1変異型別の培養細胞に対するストレッチ刺激・基質の硬さによる影響、メカノレセプター発現の評価: CTNNB1変異型別ヒトデスマイド培養細胞を使用して、細胞伸張器械および基質の硬さの異なる培養プレートを使用して各種条件下で培養し、デスマイド腫瘍細胞分化の程度をsmooth muscle actin発現で評価した。核内外に存在するカテニンの発現量をウェスタンブロットで評価した。また、カテニンが結合するTCF/LEFの下流遺伝子であるAxin2、c-Myc、Cyclin D1の発現をウェスタンブロットにて評価した。

骨・軟部腫瘍ゲノムコンソーシアムに参加している9施設によって多施設共同研究を実施した。2006年から2016年までに収集された組織を使用した。全エクソーム配列決定(WES)および/またはRNA配列決定(RNA-seq)を64例のデスマイド組織に対して実施し、臨床病理学的特徴と組み合わせ分子プロファイル調査した。

ゲノムワイド関連解析によるデスモイド発症感受性遺伝子の同定、メソトレキセートとビンブラスチン治療への薬剤応答性との関連解析：患者血液 DNA を使用してデスモイドに関して、(ア)疾患感受性遺伝子の特定および(イ)メソトレキセートとビンブラスチン治療への薬剤応答性を予測する遺伝子を特定することを目的に、(ア)一般のコホートと比較、および(イ)メソトレキセートとビンブラスチン治療への薬剤応答性良好群と不良群を比較してゲノムワイド関連解析を実施した。

(2) 従来から実施されている カテニン抗体による免疫染色がデスモイドの診断に有用であるかを評価する。1997年から2017年の間に、名古屋大学、国立がん研究センター病院、新潟大学、岡山大学、九州大学、がん研究所有明病棟の6つの機関においてデスモイドと診断された104例がこの研究に登録された。すべての症例について、-カテニンの免疫組織化学染色とCTNNB1の変異解析を行った。カテニン非リン酸化抗体による免疫染色の臨床的意義の解析と結果発表：デスモイドの活動性をより反映すると考えられる カテニン非リン酸化抗体を使用した免疫染色結果を各臨床因子と比較解析する。2003年から2015年の間に、腹膜外発生デスモイド患者40人の患者が前向きにCOX-2阻害剤であるメロキシカムまたはセレコキシブ療法で治療された。本治療の有効性は、固形腫瘍における反応評価基準 (RECIST) に従って評価され、-カテニンおよび非リン酸化 -カテニンの発現を評価するために、ホルマリン固定材料に対して免疫組織化学染色を実施し、陽性を4段階で評価した。凍結組織またはホルマリン固定材料からDNAを分離し、CTNNB1変異型を直接塩基配列決定によって決定し、薬効との関連を解析した。MRI評価によるデスモイドに対するメロキシカム効果予測。デスモイド患者におけるメロキシカム治療に対する反応性の可能な予測因子としてのMRI臨床的意義を決定することを目的とした。さらに、CTNNB1変異型とMRIの信号強度との相関関係を分析した。メロキシカムで治療された46人についてMRI T2強調像の低強度領域を決定した。メロキシカムの有効性に基づいて、患者を臨床的有益群 (CR: 完全奏効, PR: 部分奏効, SD: 病勢安定を含む CB 群) と臨床的無有益群 (PD を含む NB 群: 進行性疾患) に分け、低強度領域の有効性と低強度領域とCTNNB1変異型の相関関係を調査した。

(3) drug repositioning による新規治療薬剤の検出と薬効評価、治験への橋渡し：ヒトデスモイド組織から3つの異なる変異型を有するデスモイド細胞を調製し (WT, T41A, および S45F)、1,200種類のFDAで承認された薬剤が搭載されたプレート上で培養し、MTSアッセイを用いて腫瘍増殖を効率的に抑制する薬剤を抽出した。特定された薬剤Xについて、デスモイド細胞におけるアポトーシス効果、Wnt/-カテニン経路の下流遺伝子であるAXIN2、CCND1、MYC、PTGS2への影響をタンパクおよびmRNAレベルで評価した。薬剤Xのデスモイド細胞におけるカテニン発現への影響を評価するために免疫細胞染色を実施した。In vivo については、NG2特異的CTNNB1エクソン3欠損マウスでデスモイド様組織が発生した場合はこちらのマウスで、発生しなかった場合はAPC欠損デスモイドマウスを用いて、drug repositioning で検出された薬剤Xの有効性評価を実施した。薬剤Xを用いた医師主導臨床試験の実施。得られた非臨床POCをもとにPMDA相談を実施する。PMDA相談結果を踏まえて医師主導治験の実施をめざして、日本医療研究開発機構 (AMED) への研究助成申請を行った。採択されなかった場合は、特定臨床研究として名古屋大学で実施する予定とした。

(4) (ア) デスモイドに対する診療実態調査。日本整形外科学会が主導して実施している骨・軟部腫瘍登録データを用いてデスモイドの診療実態を調査した。デスモイドの登録症例は530例であり、外科的治療の有無にかかわらず、フォローアップデータのある223例が含まれていた。(イ) 日本の骨・軟部腫瘍診療の主要な7施設におけるデスモイドの治療成績について、多施設共同研究を実施した。7施設からデスモイド検体を収集し、カルテの臨床データを有する196例のうち、外科的に治療された88例について、CTNNB1変異型を含む臨床病理学的予後因子について分析した。(ウ) 研究代表施設において実施しているメソトレキセート (MTX) とビンブラスチン (VBL) の隔週レジメンの治療成績について解析した。2010年以降、難治性デスモイド患者に対して隔週でMTX (30 mg/m²) + VBL (6 mg/m²) を前向きに治療してきた。薬効、無増大生存率 (PFS)、および各種因子との相関を分析し、また有害事象 (AE) を特定した。(エ) 研究代表施設で実施している腹壁発生デスモイドに対する意図的R1切除の治療成績を解析した。デスモイドの治療の中心は積極的監視療法に移行した。しかし、腹壁発生デスモイドに対しては手術が依然として行われており、他施設では広範切除が実施されている。本研究の目的は、腹壁デスモイドに対する低侵襲な筋膜温存手術の治療成績を明らかにし、新しい治療法を提案することである。2009年以来、34人の腹壁発生デスモイド患者が当院で治療を受けた。それらのうち、最終的な治療法として、15人 (44%) が監視療法で経過良好であり、15人が腹筋膜温存でのR1切除を受け、4人がメソトレキセートとビンブラスチン治療を受けた。これらの治療成績を解析した。(オ) デスモイドの治療法は、ADL/QOLを損なうことが多い手術から、積極的監視療法を含む保存的治療へと移行している。しかし、まだ手術治療を第1選択としている施設があり、実態を把握する必要がある。日本における骨軟部腫瘍の治療を専門とする施設の研究グループである骨軟部肉腫治療研究会に属する施設におけるデスモイドの診療に関する縦断的研究を実施し、診療の変遷を解析した。デスモイドにおける治療の主な、積極的監視療法に移行している。しかし、アジア諸国における積極的監視療法の臨床成績を報告した研究はほとんどない。(カ) デスモイドに対する本邦における積極的監視療法の意義を明らかにすることを目的に、研究代表者の所属施設での積極的監視療法の臨床成績について調査・解析を実施した。

デスモイド診療ガイドラインの作成と発信。厚生労働科学研究、難治性疾患政策研究事業「腹腔外デスモイド型線維腫症患者の診断基準、重症度分類および診療ガイドライン確立に向けた研究」(西田班長) と共同して、日本整形外科学会からの委員を中心に診療ガイドラインを作成した。作成においては、日本医療機能評価機構 (Medical Information Network Distribution System: Minds) の支援を受け、具体的手法としては The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) システムを用いることとした。「低用量MTX+VBL抗がん剤治療は有用か」「放射線治療は有用か」「無症状の患者に対して手術治療は有用か」「発生部位は薬物治療成績の予後規定因子となるか」「デスモイドの診断にカテニン遺伝子変異解析は有用か」「ドキシソルピシンを中心とした抗腫瘍治療は有用か」「COX-2阻害剤治療は無治療と比べて有用か」のクリニカルエッセイ7項目に関して、システムティックレビュー経過を英文論文化した。

(5) デスモイド国際診療ガイドライン策定への参画。2018年6月にイタリアのミラノで、希少固形成がんの欧州参照ネットワーク、EURACAN、欧州がん研究治療機構 (EORTC) 軟部肉腫および骨肉腫グループ (STBSG) およびデスモイド腫瘍研究財団 (DTRF) 後援の下で、ガイドライン論文作成を目的に国際会議が開催された。本邦から1人参加 (西田) して作成に向けて協議した。

国際共同研究：CTNNB1の変異型により手術成績良好・不良を推測できることが報告されている。しかし、希少疾患であるため、従来の報告は症例数が限定されていた。国際共同研究により、症例数を集積して解析することとした。2018年6月6日に体系的な文献検索を実施し、適切な研究からの患者情報を使用し、あるいは各施設から再度集積して、Cox 比例ハザード分析を使用してCTNNB1変異型に応じた術後再発の違いを分析した。予測因子として、性別、年齢、変異型、腫瘍部位、腫瘍サイズ、切除縁の状態が含まれた。

国際的共同研究：NIHで作成されている患者立脚型アウトカム評価システム (PRO) であるPROMISについては、デスモイド用に新たに作成された version がある。作成者は研究協力者である Gounder 博士である (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Medical Oncologist)。Gounder 博士および Memorial Sloan Kettering Cancer Center の承認後に和訳版を作成した (和訳を SpringWorks に依頼)。またフィラデルフィアで開催されるデスモイドの International Research Workshops に参加して、デスモイド用の PRO を用いた国際共同臨床試験の計画を立案した。

4. 研究成果

(1) NG2 および Meflin 発現細胞に CTNNB1 エクソン 3 の変異を導入したデスモイド発生マウスモデルの作製：NG2 特異的 Ctnnb1 ex3 conditional knockout mice の作製に成功した。本ノックアウトマウスにおいてデスモイド様の組織発生の所見を得たが、発症率が低く、安定した再現性が得られなかったため、薬効評価目的には不適切と判断した。APC におけるデスモイド特異的部位のノックアウトマウスにおいてはデスモイド様組織が安定して発生することを確認した。Meflin 特異的 Ctnnb1 ex3 conditional knockout mice の作製に成功した。皮下組織に膠原繊維様の紡錘形細胞が増殖し、カテニン染色で核内が陽性となる細胞が多いことは確認できたが、デスモイド様組織は認められなかった。

CTNNB1 変異型別の培養細胞に対するストレッチ刺激・基質の硬さによる影響：培養する基質の硬さが細胞増殖に影響するとの仮説で、培養プレートを種々の硬さ (0.5, 2, 8, 16, 32, 64kPa) にして培養したところ、硬くなるほど細胞

胞増殖は上昇し、a-SMA 発現も上昇した。

デスマイドのドライバー遺伝子解析：56例(87.5%)でCTNNB1のホットスポットに変異が特定された。第6染色体(chr6)のコピー数の減少が14例(21.9%)で確認された。mRNA発現プロファイルに基づいたクラスタリングにより、患者の予後を予測することが可能であった。3つの遺伝子セット(IF16、LGMN、およびCKLF)の発現によるリスクスコアは、無再発生存期間(RFS)の強力な予後マーカーであることが明らかとなった。IF16の発現によって層別化されたリスク群では、低リスク群に対する高リスク群の無再発生存率のハザード比は12.12であった。結論として、CTNNB1変異とchr6コピー数の喪失は、デスマイドの腫瘍形成の原因変異である可能性が高く、遺伝子発現プロファイルは、経過観察の適切な候補となる患者を区別するのに有用であることが示唆された¹⁶⁾。

(ア)疾患感受性遺伝子および(イ)メソトレキセートとビンブラスチン治療への薬剤応答性を予測する遺伝子に関しては、統計学的に有意差を示す遺伝子は特定できなかったが、症例数を増やすことで有意な差が得られる可能性が示唆された。

(2) カテニン抗体による免疫染色がデスマイドの診断に有用であるかの評価：104例のうち、87例(84%)が-カテニンの核染色陽性を示し、95例(91%)が細胞質で陽性染色を示した。-カテニンの強い核染色を示す症例は、T41Aまたは野生型の症例よりもS45Fの症例で有意に高かった。核よりも細胞質が強く染色された症例の割合は、S45Fまたは野生型よりもT41A群で有意に高かった。核免疫染色が認められなかった17例のうち、5例(29.4%)にCTNNB1変異が認められた。DFの決定的な病理学的診断であるCTNNB1変異陽性にもかかわらず、-カテニン免疫染色陰性の症例が認められた¹⁷⁾。

カテニン非リン酸化抗体による免疫染色の臨床的意義の解析：COX-2阻害剤治療を受けた40人の患者のうち、1人が完全寛解、12人が部分寛解、7人が安定した疾患、20人が進行を示した。CTNNB1変異は、40例中22例(55%)で検出された：T41A(17例)、S45F(3例)、およびT411とS45P(各1例)。非リン酸化-カテニンの陽性の核発現は、陽性によって検出された陽性のCTNNB1変異状態と有意な相関を示し($p = 0.025$)、COX-2阻害剤治療の転帰不良($p = 0.022$)と関連した。対照的に、-カテニンの核内発現は、CTNNB1変異状態($p = 0.43$)、またはCOX-2の結果と有意な相関を示さなかった($p = 0.38$)¹⁸⁾。

MRI評価によるデスマイドに対するメロキシカム効果予測：メロキシカム治療について11、17、および18人の患者がそれぞれPR、SD、およびPDを示した。治療前の平均低強度領域比は、NB群よりもCB群で有意に高かった($P < 0.001$)。有効性を予測するため、低強度領域のカットオフ値を20%に設定した場合、感度は68%、特異度は89%であった。治療前後の低強度領域比の平均変化は、NB群よりもCB群で有意に高かった($P = 0.01$)。治療前の平均低強度領域比率は、S45F変異群で他の変異群よりも有意に低かった($P < 0.001$)。多変量解析では、治療前の低強度領域比が反応性の有意な予測因子であった($P = 0.02$)。MRIの信号強度は、デスマイド患者におけるメロキシカムの有効性の有用な予測因子であることが明らかとなった¹⁹⁾。

(3) drug repositioningによる新規治療薬剤の検出と薬効評価、治験への橋渡し：drug screeningにより、オーラノフィン、DF細胞の増殖を効果的に阻害する薬剤として同定された。オーラノフィンは、コントロールと比較してカスパーゼ3/7活性に影響を与えなかった。-カテニンタンパク質の発現レベルは、オーラノフィン濃度に関係なく変化しなかった。オーラノフィンは、特に雄マウスにおいて、経口および腹腔内投与の両方で腫瘍組織の発生を効果的に抑制した。抗リウマチ薬であるオーラノフィンは、DFにオプテリンがあることが確認された。オーラノフィンはFDA承認薬として長年使用されているため、デスマイドに対して副作用が少ない有望な薬である可能性が示された²⁰⁾。本研究結果の非臨床POCを元に特許出願を行った(タイトル：線維芽細胞性又は筋線維芽細胞性腫瘍・疾患の治療出願番号：特願2019-135877、出願日：2019.7.24)。

薬剤Xを用いた医師主導臨床試験の実施：上記特許出願後の2019.7.19にPMDA事前面談を行った。第1回事前面談でのコメントにしたがって、オーラノフィンによる医師主導第2相臨床試験案を作成し、2019.11.1に第2回事前面談を行った。引き続き、2020.1.31にPMDA対面面談を実施した。作成した医師主導第2相臨床試験案をもってAMED事業に申請を実施した。オーラノフィンが古い薬剤であり、薬剤メーカーの支援が得られないことからAMEDはヒアリングの時点で採択を見送られた。引き続き薬剤メーカーの探索とともに研究代表者の所属施設単施設での特定臨床研究として実施することを目的に、院内IRBの承認を受け、2021年10月より特定臨床研究を開始した。現在14例登録され、研究が進んでいる。

(4) (ア)デスマイドに対する診療実態調査：登録患者数は年々徐々に増加していた。外科的治療の頻度は、年々徐々に減少していた。3年間の局所無再発生存率(LRFS)は77.7%で、腫瘍の発生部位とサイズはLRFSと関連する傾向があった。興味深いことに、広範切除と辺縁切除の間でLRFSに有意差を認めなかった($P = 0.34$)²¹⁾。(イ)7施設による多施設共同研究：手術によるR2症例($n = 3$)を除くと、5年局所無再発生存率(LRFS)は52.9%であった。術前または術後の放射線療法を受けた症例はなかった。単変量解析により、四肢発生($P < .001$)と大きなサイズ(8cm以上、 $P = .036$)がLRFSの有意な危険因子であることが明らかになった。多変量解析では、再発腫瘍($P = .041$)、S45F変異($P = .028$)、およびR1切除($P = .039$)に加えて、四肢発生($P < .001$)が有意な危険因子であることが示された。非ステロイド性抗炎症薬を含む術前の薬物治療は、局所再発の発生率を低下させなかった($P = .199$)²²⁾。(ウ)研究代表施設において実施しているメソトレキセート(MTX)とビンブラスチン(VBL)の隔週リジメンの治療成績調査：合計で、38人の患者が低用量MTX+VBL療法を受け、そのうち37人で有効性が評価された。19例(51%)の患者が部分奏効(PR)を示した。臨床的有益率は95%であった。5年のPFSは80.8%であった。PRの場合、反応までの時間の中央値は10か月であった。単変量解析によると、長い治療期間はPRの反応と有意に関連していた($P = .007$)。腫瘍のサイズ、発生部位、CTNNB1変異型を含むさまざまな臨床病理学的因子と効果との間に明確な関連は認められなかった。グレード3/4の有害事象が3人に観察された。MTX+VBL中止後の腫瘍の再増大は、25人の患者のうち5人(20%)で観察された。週2回のMTX+VBL化学療法は、週1回の投与と比較して忍容性が高く、デスマイド患者ではその有効性が期待される結果となった。一方、奏効を示すまでの期間が比較的長くなること示された²³⁾。(エ)腫瘍発生デスマイドに対する手術成績の解析で、15例すべてで切除断端は顕微鏡学的に陽性(R1)であったが、平均追跡期間45か月で、CTNNB1のS45F変異型を持つ1人の患者(6.7%)のみが再発した。このコホートには、家族性大腸ポリポシス(FAP)関連デスマイドの患者は含まれていなかった。2人の患者(13%)のみが、腫瘍の除去後に大腿筋膜パッチの再建を必要とした。非FAP関連の腹壁デスマイドを有する患者では、侵襲の少ない筋膜温存手術が、選択肢として推奨される結果となった²⁴⁾。(オ)日本骨軟部肉腫治療研究会参加施設に対して、デスマイド診療に関する同じアンケートを2015年と2018年に実施した。2015年と2018年それぞれ67施設中46施設(69%)、80施設中42施設(53%)から回答を得た。2015年も2018年も病理診断には、カテニンの免疫染色が多用されていたが、CTNNB1変異解析は2015年も2018年も実施されていない施設がほとんどであった。手術治療は2015年には11施設(回答者の24%)で選択され、2018年にはさらに5施設(12%)に減少していた。積極的な監視または内科的治療による保存的治療は、切除可能な症例と切除が困難な症例の両方で最も標準的な治療法であった。COX-2阻害剤とトラニラストは、切除可能な症例と切除が困難な症例の両方において薬物治療としてよく使用されていた。2015年と2018年の両方で、難治性症例に対して放射線療法、メソトレキセートとビンブラスチン、またはDOXベースの化学療法を提供した施設はほとんどなかった²⁵⁾。さらに、診療ガイドラインを医師に広く普及させ、デスマイドに対する最新の診療戦略を理解して実践してもらう必要がある。(カ)腹腔外発生デスマイド162例からの合計168病変に関して解析した。診断時の平均年齢は39歳(1~88歳)で、初診時の最大腫瘍直径の中央値は64.1mm(13.2~255.8mm)であった。積極的監視療法の臨床転帰と、積極的監視療法から積極的治療(AT)(イベントとして定義)を必要とする危険因子を調査した。168病変のうち、94(56%)が積極的監視療法を継続でき、5年無イベント生存率は54.8%であった。PDを伴う68病変のうち、21(30.9%)の病変が積極的監視療法を継続することができた。頸部発生($p = 0.043$)とCTNNB1 S45F変異($p = 0.003$)はATへの移行と有意に関連しており、S45F変異は多変量解析によるATへの移行に関連する重要な因子であった(ハザード比：1.96、 $p = 0.048$)。積極的監視療法後のATを実施した症例のその後の転帰は65の病変で評価可能であり、49(75%)の病変は2回目のATへの移行を必要としなかった。積極的監視療法は有効な治療法であることが明らかになった。ATへの移行は、頸部発生とCTNNB1 S45F変異DFについて考慮する必要がある²⁶⁾。

デスマイド診療ガイドラインの作成と発信。11項目のクリニカルエッセンス(Q1:デスマイドの診断に、カテニン遺伝子変異解析が有用か、Q2:COX-2阻害剤治療は無効か、Q3:無症状の患者に対して手術治療は有用か、Q4:手術では辺縁切除が広範切除と比較して推奨されるか、Q5:発生部位は手術の治療成績の予後規定因子となるか、Q6:発生部位は薬物治療成績の予後規定因子となるか、Q7:腫瘍が増大しない場合に薬物治療を中止してよいか、Q8:低用量メソトレキセートとビンブラスチン抗がん剤治療は有用か、Q9:ドキシソリンを中心とした抗がん剤治療は有用か、Q10:分子標的薬は有用か、Q11:放射線治療は有効か)について、システマティック・レビュー結果に基づいて推奨と説明文を作成し、ガイドラインを完成した(<https://www.joa.or.jp/public/bone/pdf/desmoid.pdf>、https://minds.jqhc.or.jp/docs/gi_pdf/G0001130/4/desmoid.pdf)。

で作成したデスマイオイドの診療ガイドラインの中で、7項目のクリニカルクエスチョンに関して、システマティックレビューの経過を英語論文とした。1990年1月から2017年8月まで、関連する文献を検索し、1次、2次スクリーニングを実施し、文献評価を行い、推奨文・推奨度を決定した。「低用量MTX+VBL抗がん剤治療は有用か」については、この化学療法の有効性は説得力があったが、全体的なエビデンスは弱く、日本では保険適用外であることを考慮し、腹部外性デスマイオイド型線維腫症の患者には、メトトレキサートとビンブラスチンによる低用量化学療法を弱く推奨する、とした²⁷⁾。「放射線治療は有用か」については、手術、経過観察、および薬物療法で治療が失敗した患者では、局所制御率が高いため、放射線療法が救援療法としての選択肢となる可能性があり、弱く推奨する、とした²⁸⁾。「無症状の患者に対して手術治療は有用か」については、治療後の増悪率を考慮すると、非外科的治療が適切である可能性があり、行わないことを弱く推奨する、とした²⁹⁾。「発生部位は薬物治療成績の予後規定因子となるか」については、エビデンスレベルが低く、デスマイオイド型線維腫症では薬物の部位特異的治療効果は確認できなかった。したがって、発生部位を考慮しての薬物治療は、行わないことを弱く推奨する、とした³⁰⁾。「デスマイオイドの診断に、カテニン遺伝子変異解析は有用か」については、CTNNB1変異はデスマイオイドにおける非常に高い特異性があり、組織学的検査と組み合わせた診断におけるCTNNB1変異分析の有用性を示していた。データが不足しているため、組織学的診断との有用な比較ができないため、エビデンスレベルは低く、弱く推奨する、とした³¹⁾。「ドキシソルピシンを中心とした抗癌剤治療は有用か」については、評価された研究ではエビデンスレベルは低かったが、ドキシソルピシンベースおよびリボソームドキシソルピシン化学療法は有効であることが観察された。しかし、ドキシソルピシンベースの化学療法は無視できない有害事象があり、日本では保険適用外であることを考慮し、デスマイオイド患者にはドキシソルピシンベースの化学療法を弱く推奨する、とした³²⁾。「COX-2阻害剤治療は無治療と比べて有用か」については、患者の64%で臨床的有益性が認められた。しかし、抽出された6つの研究の記録から、3つの有害事象が報告されていた。副作用の少ないCOX2阻害剤を使用して慎重に経過をみる戦略は、特に痛みのあるデスマイオイド患者には弱く推奨する、とした³³⁾。

(5) デスマイオイド国際診療ガイドライン策定への参画：会議には、ヨーロッパ、北米、日本から、さまざまな分野の成人および小児肉腫の専門家、患者、患者擁護者が50人以上集まった。分子遺伝学、積極的な治療の適応症、および利用可能な全身療法の選択肢に焦点を当ててconsensus論文が作成された³⁴⁾。

CTNNB1の変異型により手術成績良好・不良を推測できるかに関する国際共同研究：7つの研究が含まれ、329人の患者のデータが使用された。154人(46.8%)がT41A変異、66人(20.1%)がS45F変異、24人(7.3%)がS45P変異を持っていた。25.8%の患者はWTであった。83人の患者(25.2%)で再発を認めた。性別、年齢、腫瘍部位で調整した多変量解析により、CTNNB1変異のP値は0.011であった。腫瘍サイズの追加調整により、0.082のP値が得られた。S45Fと比較したT41A、S45P、およびWTの場合、腫瘍サイズと変異タイプ間の効果の修正は、腫瘍サイズが再発の重要なメディエーターであることを示唆していた。CTNNB1 S45F変異を有するデスマイオイドはT41A、S45P、およびWT DTFと比較して手術後の再発リスクが高いが、この関連性は腫瘍サイズによって影響されることが示唆された³⁵⁾。

NIHで作成されている患者立脚型アウトカム評価システムであるPROMISに関する国際的共同研究：デスマイオイド用に新たに作成されたPROMISのversionに関して和訳版を作成した(GODDESS)。Drug repositioningにより同定したオラノフィンを用いた進行性デスマイオイドに対する特定臨床研究の臨床成績評価にGODDESSを取り入れて、現在研究を実施している。

<引用文献>

- 1) Shido Y, Nishida Y, Nakashima H, et al. Arch Orthop Trauma Surg. 2009 Jul;129(7):929-33.
- 2) Nishida Y, Tsukushi S, Yamada Y, et al. J Clin Oncol. 2010 Feb 20;28(6):e107-9.
- 3) Nishida Y, Tsukushi S, Ishiguro N, et al. Cancers (Basel). 2012 Feb 7;4(1):88-99.
- 4) Gronchi A, Colombo C, Pechoux CL, et al. Ann Oncol. 2014 Mar;25(3):578-583.
- 5) Hamada S, Urakawa H, Nishida Y, et al. Tumour Biol. 2014 May;35(5):4561-6.
- 6) Nishida Y, Tsukushi S, Ishiguro N, et al. Int J Clin Oncol. 2015 Dec;20(6):1211-7.
- 7) Gounder MM, Lefkowitz RA, Maki RG, et al. Clin Cancer Res. 2011 Jun 15;17(12):4082-90.
- 8) Lazar AJF, Tuvin D, Lev D, et al. Am J Pathol. 2008 Nov;173(5):1518-27.
- 9) Colombo C, Miceli R, Gronchi A, et al. Cancer. 2013 Oct 15;119(20):3696-702.
- 10) Nishida Y, Tsukushi S, Ishiguro N, et al. Oncol Lett. 2016 Aug;12(2):1564-1568.
- 11) Hamada S, Futamura N, Nishida Y, et al. PLoS One. 2014 May 1;9(5):e96391.
- 12) Salas S, Dufresne A, Coindre JM, et al. J Clin Oncol. 2011 Sep 10;29(26):3553-8.
- 13) Sato S, Tang YJ, Alman BA, et al. Cell Rep. 2016 Jul 26;16(4):917-927.
- 14) Maeda K, Enomoto M, Takahashi M, et al. Sci Rep. 2016 Feb 29;6:22288.
- 15) Hamada S, Urakawa H, Nishida Y, et al. Cancer Med. 2016 Feb;5(2):352-60.
- 16) Kohsaka S, Nishida Y, Mano H, et al. Eur J Cancer. 2021 Mar;145:109-120.
- 17) Koike H, Nishida Y, Ishiguro N, et al. Hum Pathol. 2019 Feb;84:155-163.
- 18) Sakai T, Nishida Y, Ishiguro N, et al. Diagn Pathol. 2017 Aug 29;12(1):66.
- 19) Shimizu K, Hamada S, Nishida Y, et al. J Med Imaging Radiat Oncol. 2019 Dec;63(6):751-757.
- 20) Nishida Y, Imagama S, et al. Sci Rep. 2022 Jul 13;12(1):11918.
- 21) Nishida Y, Kawai A, Ozaki T, et al. Int J Clin Oncol. 2019 Nov;24(11):1498-1505.
- 22) Nishida Y, Hamada S, Koike H, et al. Cancer Sci. 2020 Aug;111(8):2935-2942.
- 23) Nishida Y, Hamada S, Matsui S, et al. Cancer Sci. 2020 Nov;111(11):4187-4194.
- 24) Nishida Y, Hamada S, Imagama S, et al. Sci Rep. 2021 Sep 29;11(1):19379.
- 25) Murase F, Nishida Y, Ueda T, et al. Jpn J Clin Oncol. 2021 Nov 1;51(11):1615-1621.
- 26) Sakai T, Nishida Y, Imagama S, et al. Cancer Med. 2023 Mar;12(5):5245-5254.
- 27) Shimizu K, Hamada S, Nishida Y, et al. Jpn J Clin Oncol, 2020 Apr 7;50(4):419-424.
- 28) Matsunobu T, Kunisada T, Nishida Y, et al. Jpn J Clin Oncol, 2020 May 5;50(5):568-573.
- 29) Kito M, Ogose A, Nishida Y, et al. Jpn J Clin Oncol, 2020 May 5;50(5):574-580.
- 30) Koike H, Hamada S, Nishida Y, et al. Jpn J Clin Oncol. 2020 Sep 5;50(9):1032-1036.
- 31) Sakai T, Hamada S, Nishida Y, et al. Jpn J Clin Oncol. 2020 Sep 5;50(9):1037-1042.
- 32) Shimizu K, Kawashima H, Nishida Y, et al. Jpn J Clin Oncol. 2020 Oct 22;50(11):1274-1281.
- 33) Emori M, Matsumoto Y, Nishida Y, et al. Nagoya J Med Sci. 2021 Nov;83(4):673-681.
- 34) Desmoid Tumor Working Group (Nishida Y, included). Eur J Cancer. 2020 Jan 28;127:96-107.
- 35) Timmergen MJM, Nishida Y, Grunhagen DJ, et al. Ann Surg. 2021 Jun 1;273(6):1094-1101.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 32件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 32件）

1. 著者名 Sakai Tomohisa, Nishida Yoshihiro, Hamada Shunsuke, Koike Hiroshi, Ikuta Kunihiro, Ota Takehiro, Ishiguro Naoki	4. 巻 12
2. 論文標題 Immunohistochemical staining with non-phospho -catenin as a diagnostic and prognostic tool of COX-2 inhibitor therapy for patients with extra-peritoneal desmoid-type fibromatosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology	6. 最初と最後の頁 66 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13000-017-0654-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 -

1. 著者名 Koike Hiroshi, Nishida Yoshihiro, Kohno Kei, Shimoyama Yoshie, Motoi Toru, Hamada Shunsuke, Kawai Akira, Ogose Akira, Ozaki Toshifumi, Kunisada Toshiyuki, Matsumoto Yoshihiro, Matsunobu Tomoya, Ae Keisuke, Gokita Tabu, Sakai Tomohisa, Shimizu Koki, Ishiguro Naoki	4. 巻 84
2. 論文標題 Is immunohistochemical staining for -catenin the definitive pathological diagnostic tool for desmoid-type fibromatosis? A multi-institutional study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 155 ~ 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2018.09.018	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 Kaiho Taisuke, Nakajima Takahiro, Nishida Yoshihiro, Yoshino Ichiro	4. 巻 157
2. 論文標題 Successful treatment of a recurrent chest wall desmoid tumor with cyclooxygenase-2 inhibitors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 e195 ~ e197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtcvs.2018.10.106	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 Nishida Yoshihiro, Sakai Tomohisa, Koike Hiroshi, Ito Kan	4. 巻 20
2. 論文標題 Pazopanib for progressive desmoid tumours: children, persistent effects, and cost	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Lancet Oncology	6. 最初と最後の頁 e555 ~ e555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S1470-2045(19)30543-1	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 Nishida Yoshihiro, Kawai Akira, Toguchida Junya, Ogose Akira, Ae Keisuke, Kunisada Toshiyuki, Matsumoto Yoshihiro, Matsunobu Tomoya, Takahashi Kunihiro, Nishida Kazuki, Ozaki Toshifumi	4. 巻 24
2. 論文標題 Clinical features and treatment outcome of desmoid-type fibromatosis: based on a bone and soft tissue tumor registry in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1498 ~ 1505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-019-01512-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 -

1. 著者名 Shimizu Koki, Hamada Shunsuke, Sakai Tomohisa, Ito Shinji, Urakawa Hiroshi, Arai Eisuke, Ikuta Kunihiro, Koike Hiroshi, Ishiguro Naoki, Nishida Yoshihiro	4. 巻 63
2. 論文標題 MRI characteristics predict the efficacy of meloxicam treatment in patients with desmoid type fibromatosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 751 ~ 757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1754-9485.12940	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 Timbergen Milea J. M., Colombo Chiara, Renckens Michel, Kim Hee Sung, Rosmalen Joost van, Salas Sebastien, Mullen John T., Colombo Piergiuseppe, Nishida Yoshihiro, Wiemer Erik A. C., Verhoef Cornelis, Sleijfer Stefan, Gronchi Alessandro, Grunhagen Dirk J.	4. 巻 273
2. 論文標題 The Prognostic Role of -Catenin Mutations in Desmoid-type Fibromatosis Undergoing Resection Only: A Meta-analysis of Individual Patient Data	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 1094 ~ 1101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.0000000000003698	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 該当する

1. 著者名 Shimizu Koki, Hamada Shunsuke, Sakai Tomohisa, Koike Hiroshi, Yoshida Masahiro, Nishida Yoshihiro	4. 巻 50
2. 論文標題 Efficacy of low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with extra-abdominal desmoid-type fibromatosis: a systematic review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 419 ~ 424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyz204	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 Desmoid Tumor Working Group. (Alman B, Nishida Y, et al)	4. 巻 127
2. 論文標題 The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 96 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2019.11.013	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 該当する

1. 著者名 Matsunobu Tomoya, Kunisada Toshiyuki, Ozaki Toshifumi, Iwamoto Yukihide, Yoshida Masahiro, Nishida Yoshihiro	4. 巻 50
2. 論文標題 Definitive radiation therapy in patients with unresectable desmoid tumors: a systematic review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 568 ~ 573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa007	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 Kito Munehisa, Ogose Akira, Yoshida Masahiro, Nishida Yoshihiro	4. 巻 50
2. 論文標題 Usefulness of surgical treatment for asymptomatic patients with extra-peritoneal desmoid-type fibromatosis: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 574 ~ 580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa009	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 Nishida Yoshihiro, Hamada Shunsuke, Kawai Akira, Kunisada Toshiyuki, Ogose Akira, Matsumoto Yoshihiro, Ae Keisuke, Toguchida Junya, Ozaki Toshifumi, Hirakawa Akihiro, Motoi Toru, Sakai Tomohisa, Kobayashi Eisuke, Gokita Tabu, Okamoto Takeshi, Matsunobu Tomoya, Shimizu Koki, Koike Hiroshi	4. 巻 111
2. 論文標題 Risk factors of local recurrence after surgery in extraabdominal desmoid type fibromatosis: A multicenter study in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2935 ~ 2942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14528	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 Koike Hiroshi, Hamada Shunsuke, Sakai Tomohisa, Shimizu Koki, Yoshida Masahiro, Nishida Yoshihiro	4. 巻 50
2. 論文標題 Is tumour location a prognostic factor for pharmacological treatment in patients with desmoid-type fibromatosis? a systematic review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1032 ~ 1036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa078	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 Sakai Tomohisa, Hamada Shunsuke, Koike Hiroshi, Shimizu Koki, Yoshida Masahiro, Nishida Yoshihiro	4. 巻 50
2. 論文標題 Is mutation analysis of -catenin useful for the diagnosis of desmoid-type fibromatosis? A systematic review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1037 ~ 1042
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa080	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 Shimizu Koki, Kawashima Hiroyuki, Kawai Akira, Yoshida Masahiro, Nishida Yoshihiro	4. 巻 50
2. 論文標題 Effectiveness of doxorubicin-based and liposomal doxorubicin chemotherapies for patients with extra-abdominal desmoid-type fibromatosis: a systematic review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1274 ~ 1281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa125	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 Nishida Yoshihiro, Hamada Shunsuke, Urakawa Hiroshi, Ikuta Kunihiro, Sakai Tomohisa, Koike Hiroshi, Ito Kan, Emoto Ryo, Ando Yuichi, Matsui Shigeyuki	4. 巻 111
2. 論文標題 Desmoid with biweekly methotrexate and vinblastine shows similar effects to weekly administration: A phase II clinical trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4187 ~ 4194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14626	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 Kohsaka S, Hirata M, Ikegami M, Ueno T, Kojima, Sakai T, Ito K, Naka N, Ogura K, Kawai A, Iwata S, Okuma T, Yonemoto T, Kobayashi H, Suehara Y, Hiraga H, Kawamoto T, Motoi T, Oda Y, Matsubara D, Matsuda K, Nishida Y, Mano H	4. 巻 145
2. 論文標題 Comprehensive molecular and clinicopathological profiling of desmoid tumours	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 109 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2020.12.001	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 Nishida Yoshihiro, Hamada Shunsuke, Sakai Tomohisa, Ito Kan, Ikuta Kunihiro, Urakawa Hiroshi, Koike Hiroshi, Imagama Shiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Less-invasive fascia-preserving surgery for abdominal wall desmoid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-98775-2	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 Murase Fuminori, Nishida Yoshihiro, Hamada Shunsuke, Sakai Tomohisa, Shimizu Koki, Ueda Takafumi	4. 巻 51
2. 論文標題 Trends in diagnostic and therapeutic strategies for extra-abdominal desmoid-type fibromatosis: Japanese musculoskeletal oncology group questionnaire survey	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1615 ~ 1621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyab146	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 Emori M, Matsumoto Y, Murahashi Y, Yoshida M, Nishida Y	4. 巻 83
2. 論文標題 Efficacy and safety of cyclooxygenase 2 inhibitors for desmoid tumor management: a systematic review.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nagoya J Med Sci.	6. 最初と最後の頁 673 ~ 681
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 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 Ito Kan, Nishida Yoshihiro, Hamada Shunsuke, Shimizu Koki, Sakai Tomohisa, Ohkawara Bisei, Alman Benjamin A., Enomoto Atsushi, Ikuta Kunihiro, Koike Hiroshi, Zhang Jiarui, Ohno Kinji, Imagama Shiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Efficacy of auranofin as an inhibitor of desmoid progression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-15756-9	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 Sakai Tomohisa, Nishida Yoshihiro, Ito Kan, Ikuta Kunihiro, Urakawa Hiroshi, Koike Hiroshi, Imagama Shiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Clinical results of active surveillance for extra abdominal desmoid type fibromatosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 5245 ~ 5254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.5329	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 西田佳弘	4. 巻 54巻7号
2. 論文標題 骨軟部腫瘍の薬物治療アップデート デスマイドに対する薬物治療	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床整形外科	6. 最初と最後の頁 697 ~ 702
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 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 西田佳弘	4. 巻 6巻1号
2. 論文標題 【治療選択 誌上ディベート (第20回)】デスマイドの治療選択 保存治療VS手術 保存治療の立場から	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Loco Cure	6. 最初と最後の頁 68 ~ 71
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 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 石田秀行、近谷賢一、母里淑子、百瀬修二、長田久人、山野智基、富田尚裕、秋山泰樹、平田敬治、六車直樹、高山哲治、西田佳弘、石川秀樹	4. 巻 20巻2号
2. 論文標題 家族性大腸腺腫症に合併するデスマイド腫瘍の診断・治療と重症度分類の提案	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 遺伝性腫瘍	6. 最初と最後の頁 45～58
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 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 西田佳弘	4. 巻 26巻4号
2. 論文標題 【泌尿器・生殖器がん、希少がん】希少がん デスマイド腫瘍に対する治療方針 日本と世界の診療ガイドラインにもとづいて	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 407～412
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 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 西田佳弘	4. 巻 78巻増刊5
2. 論文標題 【肉腫 - 基礎・臨床の最新知見 - 】肉腫の組織型別治療と成績 デスマイド型線維腫症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 682～686
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 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 酒井 智久、西田 佳弘、生田 国大、小池 宏、伊藤 鑑、今釜 史郎	4. 巻 79号
2. 論文標題 【骨・軟部腫瘍のマネジメント (その1)】診断 組織・遺伝子診断 デスマイド型線維腫症の病理組織診断におけるビットフォール CTNNB1遺伝子変異解析の有用性	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 別冊整形外科	6. 最初と最後の頁 55～57
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 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 西田佳弘	4. 巻 -
2. 論文標題 骨軟部 良性軟部腫瘍・デスモイド型線維腫症の診断・治療指針	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 最新主要文献とガイドラインでみる整形外科学レビュー 2021-'22 第1版	6. 最初と最後の頁 239~244
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 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 西田佳弘	4. 巻 48巻3号
2. 論文標題 Musculoskeletal Tumor 骨・軟部腫瘍 骨軟部に対する薬物療法 - 最近の話題 - デスモイドに対するエビデンスに基づいた薬物療法 - 抗がん剤、分子標的薬	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 342~345
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 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 西田佳弘	4. 巻 96巻10号
2. 論文標題 骨・軟部腫瘍に対する診療戦略の変遷	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本整形外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 852~860
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 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 西田佳弘	4. 巻 -
2. 論文標題 骨軟部 良性軟部腫瘍・デスモイド型線維腫症の診断・治療指針	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 最新主要文献とガイドラインでみる整形外科学レビュー 2023-'24 第1版	6. 最初と最後の頁 255~260
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 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24件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Yoshihiro Nishida, Tomohisa Sakai, Koki Shimizu, Hiroshi Urakawa, Eisuke Arai, Kunihiro Ikuta, Yuichi Ando, Naoki Ishiguro
2. 発表標題 Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with refractory desmoid tumors: A second report of relationship between efficacy and various factors
3. 学会等名 2019 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshihiro Nishida, Tomohisa Sakai, Hiroshi Urakawa, Eisuke Arai, Kunihiro Ikuta, Hiroshi Koike, Naoki Ishiguro
2. 発表標題 Function preserving, R1 surgery for selected patients with desmoid-type fibromatosis.
3. 学会等名 ISOLS 2019 20th General Meeting of the International Society of Limb Salvage (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshihiro Nishida, Tomohisa Sakai; Hiroshi Koike; Hiroshi Urakawa; Eisuke Arai; Kunihiro Ikuta; Yuichi Ando; Koki Shimizu; Naoki Ishiguro
2. 発表標題 Two Weeks Interval Of Methotrexate And Vinblastin chemotherapy shows the Similar effect as weekly administration
3. 学会等名 The CTOS 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小池 宏, 西田 佳弘, 高野 桂, 下山 芳江, 濱田 俊介, 石黒 直樹
2. 発表標題 デスマイド型線維腫症の病理診断における -カテニン免疫染色の有用性の検討 多施設共同研究
3. 学会等名 第132回中部日本整形外科災害外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井 智久, 西田 佳弘, 浦川 浩, 新井 英介, 生田 国大, 大田 剛広, 小池 宏, 清水 光樹, 石黒 直樹
2. 発表標題 デスマイド型線維腫症の経過観察におけるMRI評価法の検討
3. 学会等名 第92回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井 智久, 濱田 俊介, 小池 宏, 清水 光樹, 西田 佳弘, 腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療ガイドライン策定委員会
2. 発表標題 デスマイド型線維腫症の診断には β -catenin遺伝子変異解析が有用か システマティックレビュー
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 清水 光樹, 濱田 俊介, 酒井 智久, 小池 宏, 西田 佳弘, 腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療ガイドライン策定委員会
2. 発表標題 腹腔外発生デスマイド型線維腫症患者に低用量MTX+VBL抗がん剤治療は有用か システマティックレビュー
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 清水 光樹, 川島 寛之, 川井 章, 西田 佳弘, 腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療ガイドライン策定委員会
2. 発表標題 腹腔外発生デスマイド型線維腫症患者にDOXを中心とした抗がん剤治療は有効か システマティックレビュー
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 遠藤 誠, 小林 英介, 川井 章, 西田 佳弘
2. 発表標題 デスモイド型線維腫症に対して、pazopanibは他の分子標的薬よりも有用か システマティックレビュー
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 清水 光樹, 西田 佳弘, 酒井 智久, 浦川 浩, 新井 英介, 生田 国大, 大田 剛広, 小池 宏, 石黒 直樹
2. 発表標題 デスモイド型線維腫症に対するMRI拡散強調画像ADC値の評価
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 小池 宏, 濱田 俊介, 酒井 智久, 清水 光樹, 西田 佳弘, 厚労科研究班
2. 発表標題 デスモイド型線維腫症の発生部位は薬物治療成績の予後規定因子となるか システマティックレビュー
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 松延 知哉, 国定 俊之, 尾崎 敏文, 岩本 幸英, 西田 佳弘
2. 発表標題 デスモイド型線維腫症に対する放射線単独治療に関するシステマティックレビュー
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田 佳弘, 岡田 貴士, 杉浦 英志, 菱田 愛加, 杉山 純也, 金野 鈴奈
2. 発表標題 稀少疾患に対するリハビリテーション医療の問題点と重要性 デスモイド
3. 学会等名 第57回日本リハビリテーション医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田 佳弘, 濱田 俊介, 酒井 智久, 小池 宏, 清水 光樹, 伊藤 鑑, 生田 国大, 腹腔外発生デスモイド診療ガイドライン策定委員会
2. 発表標題 難治性デスモイド型線維腫症の化学療法 世界、日本の診療ガイドラインに基づくデスモイド型線維腫症に対する薬物治療
3. 学会等名 第53回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田 佳弘, 酒井 智久, 小池 宏, 浦川 浩, 生田 国大, 安藤 雄一, 石黒 直樹
2. 発表標題 難治性デスモイド型線維腫症の化学療法 難治性デスモイドに対する低用量メトトレキサートとビンブラスチン化学療法：2週間間隔投与の有用性
3. 学会等名 第53回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤 鑑, 濱田 俊介, 酒井 智久, 清水 光樹, 生田 国大, 小池 宏, 張 佳瑞, 大河原 美静, 大野 欽司, 西田 佳弘
2. 発表標題 デスモイド増殖抑制効果を有するオフラベル薬剤の特定と薬効評価
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田 佳弘、酒井 智久、生田 国大、小池 宏、伊藤 鑑、今釜 史郎
2. 発表標題 デスマイドに対する薬物治療
3. 学会等名 第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術総会 シンポジウム 薬物療法の適応と限界
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田 佳弘、酒井 智久、生田 国大、小池 宏、伊藤 鑑、今釜 史郎
2. 発表標題 腹壁デスマイドに対する治療アルゴリズム 機能温存R1手術の意義
3. 学会等名 第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田佳弘、酒井智久、生田国大、小池宏、伊藤鑑、今釜史郎
2. 発表標題 再建回避の試み：腹壁デスマイドに対する前向きR1切除
3. 学会等名 第5回日本サルコーマ治療研究学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 酒井 智久、西田 佳弘、生田 国大、小池 宏、伊藤 鑑、今釜 史郎
2. 発表標題 当院における腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対するactive surveillanceの臨床成績
3. 学会等名 第95回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西田 佳弘, 酒井 智久, 生田 国大, 伊藤 鑑, 小池 宏, 今釜 史郎
2. 発表標題 痛みと関節拘縮が問題となる肩甲帯-上肢発生デスマイドに対する治療戦略 - 薬物治療とリハビリテーションの重要性 -
3. 学会等名 第55回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 李 宇, 藤下 晃章, 三城 恵美, 武藤 誠, 榎本 篤, 西田 佳弘, 青木 正博
2. 発表標題 TGF- β シグナルはデスマイド形成を促進する
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西田 佳弘, 酒井 智久, 小池 宏, 伊藤 鑑, 生田 国大
2. 発表標題 デスマイドに対するprecision medicineの試み
3. 学会等名 第134回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会シンポジウム 骨軟部腫瘍診断：更なる飛躍に向けての取り組み
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西田 佳弘, 浜田 俊介, 酒井 智久, 清水 光樹, 小池 宏, 伊藤 鑑, 浦川 浩, 新井 英介, 生田 国大
2. 発表標題 デスマイド腫瘍に対する診療の進歩
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会学術総会 シンポジウム 骨・軟部腫瘍治療30年 - 治療法はどう変わったか -
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 線維芽細胞性又は筋線維芽細胞性腫瘍・疾患の治療	発明者 西田佳弘, 浜田俊介	権利者 東海国立大学機構
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-135877	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 Meflin陽性腫瘍を標的にした抗Meflinモノクローナル抗体を含む治療方法	発明者 江崎寛季、西田佳弘 ほか	権利者 東海国立大学機構
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-016535	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	薙田 泰誠 (MUSHIRODA TAISEI) (40392146)	国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・チームリーダー (82401)	
研究分担者	青木 正博 (AOKI MASAHIRO) (60362464)	愛知県がんセンター(研究所)・がん病態生理学分野・分野長 (83901)	
研究分担者	松田 浩一 (MITSUDA KOICHI) (90401257)	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授 (12601)	
研究分担者	酒井 智久 (SAKAI TOMOHISA) (40821971)	名古屋大学・医学部附属病院・病院助教 (13901)	
研究分担者	新井 英介 (ARAI EISUKE) (40612841)	名古屋大学・医学部附属病院・医員 (13901)	削除：2020年1月7日

6. 研究組織（つづき）

	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	濱田 俊介 (HAMADA SHUNSUKE) (90747289)	名古屋大学・医学部附属病院・医員 (13901)	削除：2018年3月31日

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			
米国	Harvard Medical School	Mayo Clinic	MD Anderson Cancer Center	他3機関
カナダ	University of Toronto	Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute		
英国	Royal Marsden Hospital	The Institute of Cancer Research	University College Hospital	
ドイツ	Mannheim University Medical Center			
オランダ	Erasmus Medical Center Cancer Institute	The Netherlands Cancer Institute		
米国	Duke University	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	NIH	