

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09058

研究課題名(和文) 骨肉腫幹細胞モデルにおけるmiR-34aの役割と治療ターゲットの可能性の解析

研究課題名(英文) Analysis of the role of miR-34a in osteosarcoma stem cell models and its potential therapeutic targets

研究代表者

武内 章彦 (Takeuchi, Akihiko)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：70512218

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：後期糖化産物受容体(Receptor for advanced glycation end-products: RAGE)を強制発現させた骨肉腫細胞(HOS-RAGE)はコントロール(HOS-mock)に対して複数の幹細胞マーカーを発現し、さらにがん幹細胞に関わるmiR-34aの発現が低下し、c-MYC、Wnt-5aの発現が亢進し、さらにmiR34a添加によって、スフェロイドの形成能が低下し、c-MYC、Wnt-5aの発現が低下し、さらにPD-L1の発現が亢進するという結果が得られた。すなわち、がん幹細胞自体の薬剤耐性や腫瘍形成能に加えて、腫瘍免疫回避を誘導している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

後期糖化産物受容体(Receptor for advanced glycation end-products: RAGE)により骨肉腫細胞が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c-Myc、Wnt5aの亢進が関与していることと、がんの微小環境に関わるとされるPD-L1が高発現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り本研究が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標的に関する研究に発展する可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：RAGE (receptor for advanced glycation end-products) overexpressing cells in osteosarcoma (HOS-RAGE) expressed multiple stem cell markers compared to control (HOS-mock) cells. Moreover, HOS-RAGE cells showed the low expression of miR-34a and increased expression of c-MYC and Wnt-5a. Furthermore, the addition of synthetic miR34a decreased the ability to tumorigenicity (spheroid formation), reduced expression of c-MYC and Wnt-5a, and increased expression of PD-L1. HOS-RAGE might have the drug resistance and tumorigenicity of cancer stem cells themselves and the ability to escape the immune system

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、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々はこれまでに肉腫の転移にかかわる分子として、後期糖化産物受容体 (Receptor for advanced glycation end-products: RAGE) に注目して研究を行ってきた。軟骨系腫瘍 (内軟骨腫・軟骨肉腫) における RAGE、HMGB1 及び、esRAGE (RAGE のスプライズバリエーション) の発現が軟骨肉腫の組織学的悪性度、臨床経過と有意に相関することを見出し報告した (Takeuchi A ら、Cancer 2007)。さらに、RAGE 遺伝子をヒト線維肉腫細胞に遺伝子導入することで、細胞の遊走能、浸潤能、転移能が有意に増加し、それが RAGE シグナル遮断薬である低分子ヘパリン処理により抑制されることを見出した (Takeuchi A ら、Cancer Sci. 2013)。そして、平成 23-25 年度に若手研究 B により RAGE 遺伝子を導入して RAGE を強制発現させたヒト骨肉腫細胞では、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 の発現が亢進すること、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。そこで、RAGE によって miR-34a の発現が抑制され、その結果、SOX2、NANOG、MYC の発現が亢進し、がん幹細胞様の性質を獲得したという仮説を立てた。骨肉腫と miR-34a についてはいくつかの報告があるが、miR-34a を抑制するメカニズムについては明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究では RAGE 発現による幹細胞化において、特に miR-34a に着目し、miR-34a 発現低下の分子メカニズムの解明、miR-34a の発現および抑制による幹細胞性への影響と、臨床検体における miR-34a の発現低下と臨床経過・予後との関連性の検討、さらに RAGE 阻害と miR-34a mimic (合成 microRNA) による骨肉腫幹細胞を標的とした新たな治療戦略創出へと繋げることを目的とした。

3. 研究の方法

平成 23-25 年度に若手 B 研究により樹立した RAGE 過剰発現ヒト骨肉腫細胞株 (HOS-RAGE 細胞株) と対称の mock 導入ヒト骨肉腫細胞株 (HOS-mock 細胞株) を用いて以下の assay を計画した。

- 1) HOS-RAGE 細胞株の miR-34a の miRCURY LNA (Locked Nucleic Acid) microRNA Mimic (合成 microRNA) 処理による miR-34a の発現の PCR による解析
- 2) HOS-RAGE 細胞株の miR-34a の miRCURY LNA microRNA Mimic 処理による Spheroid の形成能の解析
- 3) HOS-RAGE 細胞株の miR-34a の miRCURY LNA microRNA Mimic 処理による c-MYC 発現の PCR による解析
- 4) HOS-RAGE 細胞株における幹細胞の増殖能・未分化性に関わる Wnt 遺伝子ファミリーの発現の PCR による解析
- 5) 超免疫不全マウス (NOD.Cg-Prkdc scid Il2 tm1Wji/SzJ) への HOS-RAGE 細胞株移植実験
- 6) HOS-RAGE 細胞株の培地中に Wnt のアンタゴニストを添加し、スフェロイドの形成能の解析。さらに Wnt siRNA 処置を加えたスフェロイドの形成能の解析
- 7) Muse Cell cycle analyzer (Millipore 社) を用いた、HOS-RAGE 細胞株と HOS-mock 細胞株の細胞周期の解析
- 8) 骨肉腫手術検体腫瘍組織における miR-34a の In-situ-hybridization 法を用いた発現の解析
- 9) HOS-RAGE 株と HOS-mock 株における PD-L1 の免疫染色による発現の解析

4. 研究成果

1) HOS-RAGE 細胞株の miR-34a の miRCURY LNA (Locked Nucleic Acid) microRNA Mimic (合成 microRNA) 処理による miR-34a の発現の PCR による解析：
HOS-RAGE 細胞株の miR-34a の発現が非投与 (コントロール) に対して優位に亢進することを realtime PCR で確認した (図 1)。

2) HOS-RAGE 細胞株の miR-34a の miRCURY LNA microRNA Mimic 処理による Spheroid の形成能の解析：
Spheroid の形成能が、コントロールに対して、HOS-RAGE+miR-34a で有意に低下した (図 2)。

- 3) HOS-RAGE 細胞株の miR-34a の miRCURY LNA microRNA Mimic 処理による c-MYC 発現の PCR による解析：
c-MYC の発現が、HOS-RAGE+miR-34a はコントロールよりも有意に低下した (図 3)
- 4) HOS-RAGE 細胞株における幹細胞の増殖能・未分化性に関わる Wnt 遺伝子ファミリーの発現の PCR による解析：
HOS-RAGE 細胞株で WNT5a, 14, 15 が有意に高いことが明らかとなった (図 4)
- 5) 超免疫不全マウス(NOD.Cg-Prkdc scid Il2 tm1Wji/SzJ)への HOS-RAGE 細胞株移植実験：
HOS-RAGE 株と HOS-mock 株をマウスの背部皮下に移植したが生着は得られなかった。
- 6) HOS-RAGE 細胞株の培地中に Wnt のアンタゴニスト (IWR-1) を添加し、スフェロイドの形成能の解析。さらに Wnt siRNA 処置を加えたスフェロイドの形成能の解析：
Wnt のアンタゴニストを培地中に添加すると、HOS-RAGE 細胞株のスフェロイドの形成能が阻害され、さらに、Wnt siRNA で処置しても同様にスフェロイドの形成能が阻害された(図 5)。
- 7) Muse Cell cycle analyzer (Millipore 社)を用いた、HOS-RAGE 細胞株と HOS-mock 細胞株の細胞周期の解析：
HOS-RAGE 細胞株では、HOS-mock 細胞株に対して、S 期の細胞割合が低下し、G2/M 期の細胞割合が高かった (図 6)。
- 8) 骨肉腫手術検体腫瘍組織における miR-34a の In-situ-hybridization 法を用いた発現の解析：
腫瘍細胞とその間質および周囲の細胞に miR-34a のシグナルが検出された。さらに、Wnt5a と RAGE の免疫染色を実施し陽性像が確認された (図 7)。検体を増やして解析を進めている。
- 9) HOS-RAGE 株と HOS-mock 株における PD-L1 の免疫染色による発現の解析：
HOS-RAGE 株と HOS-mock 株における PD-L1 の発現を蛍光免疫染色にて確認し、HOS-RAGE 株で強い発現が確認された (図 8)。

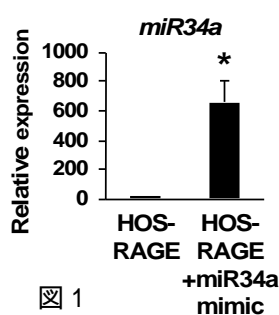


図 1

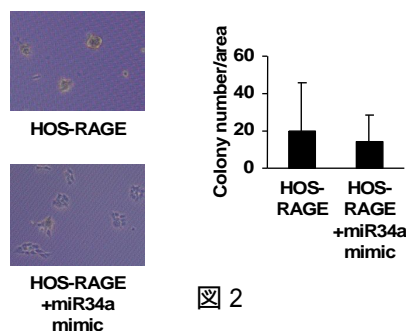


図 2

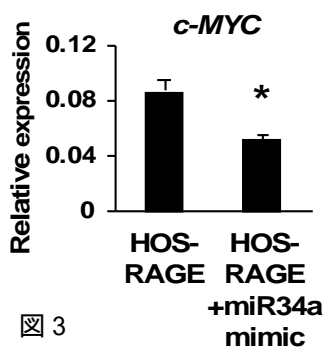


図 3

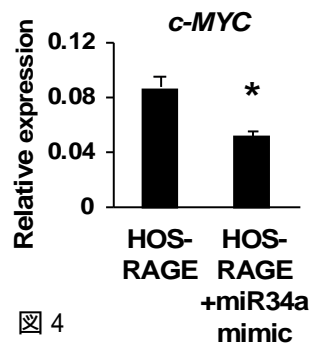


図 4

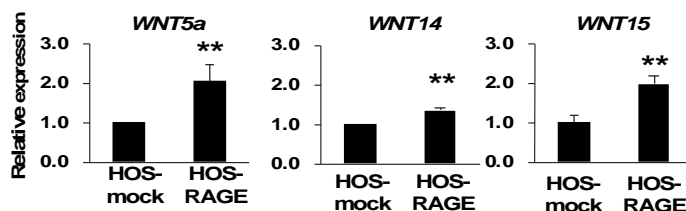


図 5

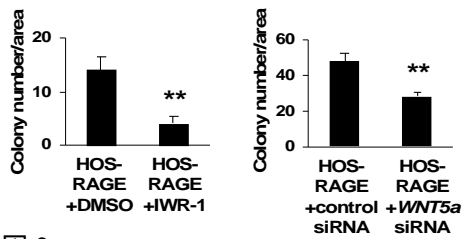


図 6

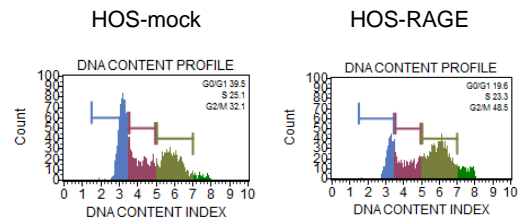


図 7

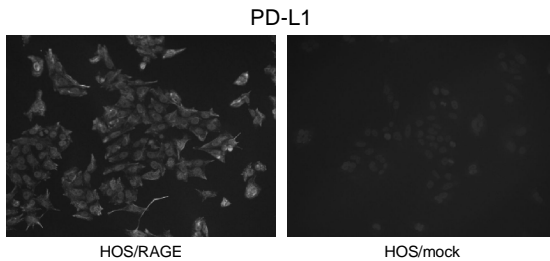


図 8

本研究の解析で、申請者らが樹立した RAGE 過剰発現ヒト骨肉腫細胞株が、複数の幹細胞マーカーを発現し、さらにはがん幹細胞に関わる miR-34a の発現が低下し、c-MYC, Wnt-5a の発現が亢進し、さらに miR34a 添加によって、スフェロイドの形成能が低下し、c-MYC、Wnt-5a の発現が低下し、さらに PD-L1 の発現が亢進するという結果が得られた。すなわち、がん幹細胞自体の薬剤耐性や腫瘍形成能に加えて、腫瘍免疫回避を誘導している可能性が示唆された。miR-34a と Wnt-5a は、がん微小環境に重要な役割を担っていると報告されているが、骨肉腫の微小環境における miR-34a と Wnt-5a の役割やそれを標的とした治療効果は明らかとなっておらず、miR34a と Wnt-5a に着目した腫瘍細胞が形成する腫瘍組織と微小環境のネットワークの解明が重要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Abe Kensaku, Yamamoto Norio, Domoto Takahiro, Bolidong Dilireba, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Miwa Shinji, Igarashi Kentaro, Inatani Hiroyuki, Aoki Yu, Higuchi Takashi, Taniguchi Yuta, Yonezawa Hirotsuka, Araki Yoshihiro, Aiba Hisaki, Minamoto Toshinari, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 111
2. 論文標題 Glycogen synthase kinase 3 as a potential therapeutic target in synovial sarcoma and fibrosarcoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 429 ~ 440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14271	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, Yamamoto N, Hayashi K, Matsubara H, Miwa S, Igarashi K, Tsuchiya H.	4. 巻 38
2. 論文標題 Joint-preservation surgery for pediatric osteosarcoma of the knee joint.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Metastasis Rev	6. 最初と最後の頁 709-722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10555-019-09835-z	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 TANIGUCHI YUTA, YAMAMOTO NORIO, HAYASHI KATSUHIRO, TAKEUCHI AKIHIKO, MIWA SHINJI, IGARASHI KENTARO, HIGUCHI TAKASHI, ABE KENSAKU, YONEZAWA HIROTAKA, ARAKI YOSHIHIRO, MORINAGA SEI, KAMEI JUNZO, NUGROHO ALFARIUS EKO, KANEDA TOSHIO, MORITA HIROSHI, TSUCHIYA HIROYUKI	4. 巻 39
2. 論文標題 Anti-tumor Effects of Cyclolinopeptide on Giant-cell Tumor of the Bone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6145 ~ 6153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.13822	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 Shirai Toshiharu, Tsuchiya Hiroyuki, Terauchi Ryu, Tsuchida Shinji, Mizoshiri Naoki, Mori Yuki, Takeuchi Akihiko, Hayashi Katsuhiko, Yamamoto Norio, Ikoma Kazuya, Kubo Toshikazu	4. 巻 98
2. 論文標題 A retrospective study of antibacterial iodine-coated implants for postoperative infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e17932 ~ e17932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000017932	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 Mastboom M.J.L., Staals E.L., Verspoor F.G.M., Rueten-Budde A.J., Stacchiotti S., Palmerini E., Schaap G.R., Jutte P.C., Aston W., Leithner A., Dammerer D., Takeuchi A., Thio Q., Niu X., Wunder J.S., van de Sande M.A.J.	4. 巻 101
2. 論文標題 Surgical Treatment of Localized-Type Tenosynovial Giant Cell Tumors of Large Joints	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Bone and Joint Surgery	6. 最初と最後の頁 1309 ~ 1318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2106/JBJS.18.01147	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 該当する

1. 著者名 Zekry Karem M, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Araki Yoshihiro, Alkhoodly Ali Zein AA, Abd-Elfattah Ahmed Saleh, Fouly Ezzat H, Elsaid Ahmed Nady Saleh, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 27
2. 論文標題 Surgical treatment of chondroblastoma using extended intralesional curettage with phenol as a local adjuvant	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Surgery	6. 最初と最後の頁 1~3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2309499019861031	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 Higuchi Takashi, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Abe Kensaku, Taniguchi Yuta, Araki Yoshihiro, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 61
2. 論文標題 C-arm cone-beam computed tomography-guided minimally invasive open excision of an osteoid osteoma undetectable on fluoroscopy: A case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Surgery Case Reports	6. 最初と最後の頁 14 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijscr.2019.06.062	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 Mastboom MJL, Staals EL, Verspoor FGM, Rueten-Budde AJ, Stacchiotti S, Palmerini E, Schaap GR, Jutte PC, Aston W, Leithner A, Dammerer D, Takeuchi A, Thio Q, Niu X, Wunder JS, van de Sande MAJ; Tenosynovial Giant Cell Tumors (TGCT) Study Group.	4. 巻 20
2. 論文標題 Surgical outcomes of patients with diffuse-type tenosynovial giant-cell tumours: an international, retrospective, cohort study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Lancet Oncology	6. 最初と最後の頁 877 ~ 886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S1470-2045(19)30100-7	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 該当する

1. 著者名 Takeuchi Akihiko, Matsubara Hidenori, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Miwa Shinji, Igarashi Kentaro, Inatani Hiroyuki, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 19
2. 論文標題 Successful treatment of pathologic femoral shaft fracture associated with large arteriovenous malformations using a 3-dimensional external fixator and teriparatide: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Surgery	6. 最初と最後の頁 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12893-019-0498-4	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 ABE KENSAKU, YAMAMOTO NORIO, HAYASHI KATSUHIRO, TAKEUCHI AKIHIKO, KATO SATOSHI, MIWA SHINJI, IGARASHI KENTARO, INATANI HIROYUKI, AOKI YU, HIGUCHI TAKASHI, TANIGUCHI YUTA, TSUCHIYA HIROYUKI	4. 巻 39
2. 論文標題 Determining Patient Satisfaction and Treatment Desires in Patients With Musculoskeletal Sarcoma of the Knee After Joint-preservation Surgery Using a Questionnaire Survey	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1965 ~ 1969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.13307	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 ABE KENSAKU, YAMAMOTO NORIO, HAYASHI KATSUHIRO, TAKEUCHI AKIHIKO, KATO SATOSHI, MIWA SHINJI, IGARASHI KENTARO, INATANI HIROYUKI, AOKI YU, HIGUCHI TAKASHI, TANIGUCHI YUTA, TSUCHIYA HIROYUKI	4. 巻 39
2. 論文標題 Satisfaction After Joint-preservation Surgery in Patients With Musculoskeletal Knee Sarcoma Based on Various Scores	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1959 ~ 1964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.13306	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 Yonezawa Noritaka, Murakami Hideki, Demura Satoru, Kato Satoshi, Yoshioka Katsuhito, Takeuchi Akihiko, Shinmura Kazuya, Yokogawa Noriaki, Shimizu Takaki, Oku Norihiro, Kitagawa Ryo, Handa Makoto, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 127
2. 論文標題 Morphologic Changes After Denosumab Therapy in Patients with Giant Cell Tumor of the Spine: Report of Four Cases and a Review of the Literature	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 38 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.03.185	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 Zekry Karem M, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Alkhooly Ali Zein AA, Abd-Elfattah Ahmed Saleh, Elsaid Ahmed Nady Saleh, Ahmed Adel Refaat, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 27
2. 論文標題 Reconstruction of intercalary bone defect after resection of malignant bone tumor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Surgery	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) 10.1177/2309499019832970	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 Akihiko, Nomura Akihiro, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Igarashi Kentaro, Tandai Susumu, Kawai Akira, Matsumine Akihiko, Miwa Shinji, Nishida Yoshihiro, Nakamura Tomoki, Terauchi Ryu, Hoshi Manabu, Kunisada Toshiyuki, Endo Makoto, Yoshimura Kenichi, Murayama Toshinori, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Randomized placebo-controlled double-blind phase II study of zaltoprofen for patients with diffuse-type and unresectable localized tenosynovial giant cell tumors: a study protocol	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Musculoskeletal Disorders	6. 最初と最後の頁 68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12891-019-2453-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 Miwa Shinji, Shirai Toshiharu, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Igarashi Kentaro, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 2019
2. 論文標題 Current and Emerging Targets in Immunotherapy for Osteosarcoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oncology	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) 10.1155/2019/7035045	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, Shirai Toshiharu, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Tada Kaoru, Kajino Yoshitomo, Higuchi Takashi, Abe Kensaku, Aiba Hisaki, Taniguchi Yuta, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 19
2. 論文標題 Risk factors for surgical site infection after malignant bone tumor resection and reconstruction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-019-5270-8	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, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Therapeutic Targets for Bone and Soft-Tissue Sarcomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 170 ~ 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20010170	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 Abe Kensaku, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Miwa Shinji, Igarashi Kentaro, Inatani Hiroyuki, Aoki Yu, Higuchi Takashi, Taniguchi Yuta, Yonezawa Hirotsuka, Araki Yoshihiro, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 18
2. 論文標題 The usefulness of wide excision assisted by a computer navigation system and reconstruction using a frozen bone autograft for malignant acetabular bone tumors: a report of two cases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 1036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-018-4971-8	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 Aiba Hisaki, Yamada Satoshi, Mizutani Jun, Yamamoto Norio, Okamoto Hideki, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Miwa Shinji, Higuchi Takashi, Abe Kensaku, Taniguchi Yuta, Tsuchiya Hiroyuki, Otsuka Takanobu	4. 巻 35
2. 論文標題 Efficacy of radio-hyperthermo-chemotherapy as salvage therapy for recurrent or residual malignant soft tissue tumors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hyperthermia	6. 最初と最後の頁 658 ~ 666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/02656736.2018.1518545	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 T., Yamamoto N., Hayashi K., Takeuchi A., Abe K., Taniguchi Y., Kato S., Murakami H., Tsuchiya H.	4. 巻 100-B
2. 論文標題 Long-term patient survival after the surgical treatment of bone and soft-tissue metastases from renal cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Bone & Joint Journal	6. 最初と最後の頁 1241 ~ 1248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1302/0301-620X.100B9.BJJ-2017-1163.R3	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, MOCHIZUKI TAKAFUMI, YAMAMOTO NORIO, SHIRAI TOSHIHARU, HAYASHI KATSUHIRO, TAKEUCHI AKIHIKO, INATANI HIROYUKI, IGARASHI KENTARO, HIGUCHI TAKASHI, ABE KENSAKU, TANIGUCHI YUTA, AIBA HISAKI, IKEDA HIROKO, TSUCHIYA HIROYUKI	4. 巻 38
2. 論文標題 Efficacy and Limitations of F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography to Differentiate Between Malignant and Benign Bone and Soft Tissue Tumors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4065 ~ 4072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.12696	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 Hayashi Katsuhiko, Yahata Tetsutarō, Muramoto Ryota, Yamamoto Norio, Takeuchi Akihiko, Miwa Shinji, Higuchi Takashi, Abe Kensaku, Taniguchi Yuta, Aiba Hisaki, Araki Yoshihiro, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 42
2. 論文標題 Factors Associated With Discharge Destination in Advanced Cancer Patients With Bone Metastasis in a Japanese Hospital	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 477 ~ 482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5535/arm.2018.42.3.477	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 Akihiko, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Matsubara Hidenori, Kimura Hiroaki, Miwa Shinji, Higuchi Takashi, Abe Kensaku, Taniguchi Yuta, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 19
2. 論文標題 Growth of epiphysis after epiphyseal-preservation surgery for childhood osteosarcoma around the knee joint	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Musculoskeletal Disorders	6. 最初と最後の頁 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12891-018-2109-4	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 Higuchi Takashi, Yamamoto Norio, Shirai Toshiharu, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Kimura Hiroaki, Miwa Shinji, Abe Kensaku, Taniguchi Yuta, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 97
2. 論文標題 Treatment outcomes of the simple bone cyst	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e0572 ~ e0572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000010572	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 Aiba Hisaki, Yamada Satoshi, Mizutani Jun, Yamamoto Norio, Okamoto Hideki, Hayashi Katsuhiko, Kimura Hiroaki, Takeuchi Akihiko, Miwa Shinji, Higuchi Takashi, Abe Kensaku, Taniguchi Yuta, Araki Yoshihiro, Tsuchiya Hiroyuki, Otsuka Takanobu	4. 巻 13
2. 論文標題 Preoperative evaluation of the efficacy of radio-hyperthermo-chemotherapy for soft tissue sarcoma in a case series	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0195289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0195289	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 Higuchi Takashi, Takeuchi Akihiko, Munesue Seiichi, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Kimura Hiroaki, Miwa Shinji, Inatani Hiroyuki, Shimosaki Shingo, Kato Takashi, Aoki Yu, Abe Kensaku, Taniguchi Yuta, Aiba Hisaki, Murakami Hideki, Harashima Ai, Yamamoto Yasuhiko, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Anti-tumor effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug zaltoprofen on chondrosarcoma via activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma and suppressing matrix metalloproteinase-2 expression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 1944 ~ 1954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.1438	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 El-Far Ali, Munesue Seiichi, Harashima Ai, Sato Akira, Shindo Mika, Nakajima Shingo, Inada Mana, Tanaka Mariko, Takeuchi Akihiko, Tsuchiya Hiroyuki, Yamamoto Hiroshi, Shaheen Hazem, El?Sayed Yasser, Kawano Shuhei, Tanuma Sei?Ichi, Yamamoto Yasuhiko	4. 巻 15
2. 論文標題 In-vitro anticancer effects of a RAGE inhibitor discovered using a structure-based drug design system	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 4627-4634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.7902	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, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Takeuchi Akihiko, Abe Kensaku, Taniguchi Yuta, Araki Yoshihiro, Tada Kaoru, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 18
2. 論文標題 Successful joint preservation of distal radius osteosarcoma by en bloc tumor excision and reconstruction using a tumor bearing frozen autograft: a case report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Surgery	6. 最初と最後の頁 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12893-018-0346-y	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 Aiba Hisaki, Yamada Satoshi, Mizutani Jun, Yamamoto Norio, Okamoto Hideki, Hayashi Katsuhiro, Kimura Hiroaki, Takeuchi Akihiko, Miwa Shinji, Kawai Akira, Yoshimura Kenichi, Tsuchiya Hiroyuki, Otsuka Takanobu	4. 巻 7
2. 論文標題 Clinical outcomes of radio-hyperthermo-chemotherapy for soft tissue sarcoma compared to a soft tissue sarcoma registry in Japan: a retrospective matched-pair cohort study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 1560 ~ 1571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.1366	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 Akihiko, Suwanpramote Prakrit, Yamamoto Norio, Shirai Toshiharu, Hayashi Katsuhiro, Kimura Hiroaki, Miwa Shinji, Higuchi Takashi, Abe Kensaku, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 117
2. 論文標題 Mid- to long-term clinical outcome of giant cell tumor of bone treated with calcium phosphate cement following thorough curettage and phenolization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 1232 ~ 1238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jso.24971	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 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Takeuchi A, Yamamoto N, Hayashi K, Matsubara H, Miwa S, Igarashi K, Taniguchi Y, Araki Y, Yonezawa H, Tsuchiya H
2. 発表標題 Does the residual epiphysis grow after epiphyseal-preservation surgery for childhood osteosarcoma around the knee joint?
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeuchi A, Yamamoto N, Hayashi K, Matsubara H, Miwa S, Igarashi K, Taniguchi Y, Yonezawa H, Araki Y, Morinaga S, Tsuchiya H
2. 発表標題 Novel treatment of Zaltoprofen for diffuse-type tenosynovial giant cell tumor arising in knee and ankle joint: a pilot study
3. 学会等名 32th Annual Meeting of the European Musculo Skeletal Oncology Society (EMSOS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeuchi A, Yamamoto N, Hayashi K, Matsubara H, Miwa S, Igarashi K, Taniguchi Y, Yonezawa H, Araki Y, Morinaga S, Tsuchiya H
2. 発表標題 Residual epiphysis growth after epiphyseal-preservation surgery for childhood osteosarcoma around the knee joint.
3. 学会等名 32th Annual Meeting of the European Musculo Skeletal Oncology Society (EMSOS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeuchi A, Yamamoto N, Hayashi K, Matsubara H, Miwa S, Igarashi K, Taniguchi Y, Yonezawa H, Araki Y, Morinaga S, Tsuchiya H
2. 発表標題 Ultrasonography-guided surgery for impalpable and ill-defined malignant soft tissue tumor
3. 学会等名 32th Annual Meeting of the European Musculo Skeletal Oncology Society (EMSOS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeuchi A, Yamamoto N, Hayashi K, Matsubara H, Miwa S, Igarashi K, Taniguchi Y, Yonezawa H, Araki Y, Morinaga S, Tsuchiya H
2. 発表標題 Mid- to long-term clinical outcome of tumor-devitalized frozen autografts for segmental defect of long bones after tumor excision
3. 学会等名 20th International Society of Limb Salvage General Meeting (ISOLS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeuchi A, Yamamoto N, Hayashi K, Matsubara H, Miwa S, Igarashi K, Taniguchi Y, Yonezawa H, Araki Y, Morinaga S, Tsuchiya H
2. 発表標題 Intraoperative ultrasonography-guided surgery for impalpable and ill-defined malignant soft tissue tumor
3. 学会等名 20th International Society of Limb Salvage General Meeting (ISOLS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeuchi A, Niu X, Chen WM, Nakamura T, Nathan SS, Ueda T, Iwata S, Kawai A, Kang YK, Asavamongkolkul A, Wang EHM, Singh VA, Shirai T, Tsuchiya H
2. 発表標題 Factor analysis associated with local recurrence and limb function of 105 patients with diffuse-type tenosynovial giant cell tumor: A multinational study of an Asian population
3. 学会等名 20th International Society of Limb Salvage General Meeting (ISOLS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeuchi A, Yamamoto N, Hayashi K, Matsubara H, Miwa S, Igarashi K, Taniguchi Y, Yonezawa H, Araki Y, Morinaga S, Tsuchiya H
2. 発表標題 Novel treatment of Zaltoprofen for diffuse-type tenosynovial giant cell tumor: a pilot study
3. 学会等名 Annual Meeting of the Connective Tissue Oncology Society (CTOS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeuchi A, Niu X, Chen WM, Nakamura T, Nathan SS, Ueda T, Iwata S, Kawai A, Kang YK, Asavamongkolkul A, Wang EHM, Singh VA, Shirai T, Tsuchiya H
2. 発表標題 Factor analysis associated with local recurrence and limb function of 105 patients with diffuse-type tenosynovial giant cell tumor: A multinational study of an Asian population
3. 学会等名 Annual Meeting of the Connective Tissue Oncology Society (CTOS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武内章彦, 山本憲男, 林 克洋, 三輪真嗣, 五十嵐健太郎, 谷口裕太, 米澤宏隆, 荒木 麗博, 土屋弘行
2. 発表標題 当科における肘関節周囲の悪性軟部腫瘍の治療成績
3. 学会等名 第31回日本肘関節学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武内章彦, 山本憲男, 林 克洋, 多田 薫, 三輪真嗣, 五十嵐健太郎, 土屋弘行
2. 発表標題 当科における肘関節周囲に発生した悪性軟部腫瘍の治療成績
3. 学会等名 第132回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武内章彦, 山本憲男, 加畑多文, 林 克洋, 三輪真嗣, 楫野良知, 五十嵐健太郎, 谷口裕太, 米澤宏隆, 荒木 麗博, 森永 整, 土屋弘行
2. 発表標題 多骨性線維性骨異形成に対する手術療法の治療成績
3. 学会等名 第92回日本整形外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武内章彦, 山本憲男, 林 克洋, 三輪真嗣, 五十嵐健太郎, 谷口裕太, 米澤宏隆, 荒木 麗博, 土屋弘行
2. 発表標題 悪性軟部腫瘍切除術における術中エコーガイド下切除の治療成績
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 Takeuchi A, Tsuchiya H
2. 発表標題 Long-term outcome of epiphyseal-preservation and biological reconstruction using tumor-bone sterilized with liquid nitrogen for childhood osteosarcoma around the knee
3. 学会等名 XI Brazilian Congress of Orthopedic Oncology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeuchi A, Tsuchiya H
2. 発表標題 Surgical treatment of giant cell tumor of bone with calcium phosphate cement following thorough curettage and treatment strategy in the denosumab era
3. 学会等名 XI Brazilian Congress of Orthopedic Oncology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武内章彦, 山本憲男, 林 克洋, 樋口貴史, 阿部健作, 谷口裕太, 荒木 麗博, 土屋弘行
2. 発表標題 膝および足関節発生のびまん型腱滑膜巨細胞腫に対するザルトプロフェンの抗腫瘍効果と安全性の検証(パイロットスタディ)
3. 学会等名 第91回日本整形外科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeuchi A, Niu X, Chen WM, Nakamura T, Nathan SS, Ueda T, Iwata S, Kawai A, Kang YK, Asavamongkolkul A, Wang EHM, Singh VA, Shirai T, Tsuchiya H
2. 発表標題 Long-term clinical outcomes of 105 patients with diffuse-type tenosynovial giant cell tumor: The East Asia Musculo-skeletal Oncology Group (EAMOG) study
3. 学会等名 第91回日本整形外科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武内章彦, 土屋弘行
2. 発表標題 膝および足関節のびまん型腱滑膜巨細胞腫に対するザルトプロフェンの新規薬物療法を目指したパイロットスタディ
3. 学会等名 第10回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武内章彦, 山本憲男, Niu X, Chen WM, 中村知樹, Nathan SS, 上田孝文, 岩田慎太郎, 川井 章, Kang YK, Asavamongkolkul A, 白井寿治, 土屋弘行
2. 発表標題 びまん型腱滑膜巨細胞腫の長期成績: 東アジア骨軟部腫瘍研究グループ多施設共同研究
3. 学会等名 第51回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武内章彦, 山本憲男, 林 克洋, 五十嵐健太郎, 阿部健作, 谷口裕太, 荒木 麗博, 米澤宏隆, 土屋弘行
2. 発表標題 長管骨の悪性骨軟部腫瘍に対する液体窒素処理自家骨移植術の中・長期成績
3. 学会等名 第51回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武内章彦, 山本憲男, 林 克洋, 松原秀憲, 三輪真嗣, 五十嵐健太郎, 谷口裕太, 米澤宏隆, 荒木麗博, 土屋弘行
2. 発表標題 小児膝関節周囲骨肉腫に対する液体窒素処理骨を用いた関節温存再建術後の骨端の成長の解析
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeuchi A, Niu X, Chen WM, Nakamura T, Nathan SS, Ueda T, Iwata S, Kawai A, Kang YK, Asavamongkolkul A, Wang EHM, Singh VA, Shirai T, Tsuchiya H
2. 発表標題 Long-term clinical outcomes of 105 patients with diffuse-type tenosynovial giant cell tumor: The East Asia Musculo-skeletal Oncology Group (EAMOG) study
3. 学会等名 12th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (APMSTS) meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeuchi A, Yamamoto N, Hayashi K, Matsubara H, Miwa S, Igarashi K, Taniguchi Y, Yonezawa H, Araki Y, Tsuchiya H
2. 発表標題 Epiphyseal growth of the knee joint after epiphysis-preservation surgery for childhood osteosarcoma
3. 学会等名 12th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (APMSTS) meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeuchi A, Yamamoto N, Hayashi K, Matsubara H, Miwa S, Igarashi K, Taniguchi Y, Yonezawa H, Araki Y, Tsuchiya H
2. 発表標題 Mid- to long-term clinical outcome of tumor-devitalized frozen autograft for malignant bone and soft tissue tumors of long bone
3. 学会等名 12th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (APMSTS) meeting (国際学会)
4. 発表年 2018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
連携 研究者	棟居 聖一 (Munesue Seiichi) (10399040)	金沢大学・医学系・助教 (13301)	
連携 研究者	原島 愛 (Harashima Ai) (50705522)	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
---------	---------