

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16648

研究課題名（和文）シングルセル遺伝子発現解析/エピゲノム解析による骨巨細胞腫の発生・進展過程の解明

研究課題名（英文）Single-cell RNA profiling of giant cell tumor of bone

研究代表者

津田 祐輔 (Tsuda, Yusuke)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70896018

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：明細胞肉腫のシングルセル解析を行い、特にリンパ節内にはCD4+細胞やCD8+細胞は、BATF+ FOXP3+ CTLA4+ CD4+ T cell (Regulatory T cell, Treg)やLAG3+ PD1+ CD8+ T cell(Exhausted T cell)が多く、免疫抑制的な腫瘍環境を形成していた。T regはTGF β 1やCXCL12によって分化誘導されることが知られており、MacrophageやEndothelial cellのTGF β 1リガンドとT細胞におけるTGF β 1受容体、FibroblastのCXCL12リガンドとT細胞のCXCR4受容体との結合が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

シングルセル解析により、軟部明細胞肉腫の組織微小環境中の細胞種多様性を明らかにし、免疫細胞を含め異なる細胞種間相互作用を抽出した。免疫抑制的な環境が構築されていることが示唆された。特に、CTLA4+ Tregが増加しており、皮膚メラノーマと同様に抗CTLA4抗体による免疫治療が有効である可能性が考えられた。軟部明細胞肉腫に対するシングルセル解析を行った報告はなく、学術的意義が高い研究である。

研究成果の概要（英文）：A 47-year-old woman underwent surgical excision of clear cell sarcoma in right knee and inguinal lymph node metastasis after neo-adjuvant chemotherapy. However, she died due to liver and para-aortic lymph node metastasis. Single-cell RNA sequencing of the primary tumor and metastatic lymph node samples revealed the accumulation of CTLA4+/CD4+ regulatory and LAG3+/CD8+ exhausted T cells particularly in the metastatic lymph node. NicheNet analysis indicated that these T cell states were induced by the interplay of T cells with tumor cells, macrophages, B cells, fibroblasts, and endothelial cell. The cellular constitution of immune and stromal cell types and their properties suggested the presence of T cell immunosuppression in the clear cell sarcoma microenvironment.

研究分野：腫瘍学

キーワード：シングルセルRNAシーケンス Regulatory T cell 組織微小環境

1. 研究開始当初の背景

軟部肉腫は全身の軟部組織から発生する悪性腫瘍である。欧州における希少がんのワーキンググループ RARECARE によると「希少がん」は年間発生数が人口 10 万人あたり 6 人以下と定義されている (Stiller CA. Eur J Cancer. 2013)。骨軟部肉腫は年間発生数が 2.8 人と代表的な希少疾患である。さらに骨軟部肉腫の組織型は 50 種類以上にも及ぶため、組織型ごとに骨軟部肉腫の解析を行う場合、その希少性はさらに高くなる。このため、骨軟部肉腫個々の組織型について十分な検体を収集して解析を進め、その病態解明、新規治療方法の探索は困難を極める。

軟部肉腫は 30 種類以上の多様な肉腫の総称であるが、その中でも明細胞肉腫は EWSR1-ATF1/CREB1 といった特徴的な融合遺伝子を持つ。EWSR1-ATF1 は MITF promoter を活性化させることが悪性腫瘍の発生に関わることが分かっている (Panza E. JCI. 2021)。この融合遺伝子により発生する明細胞肉腫に対しては、近年報告されている ALK, ROS1, NTRK などのチロシンキナーゼの融合遺伝子とは異なり、有効性が高い治療は確立されていない。Doxorubicin を中心とした殺細胞性の薬剤投与が第一選択であるが、奏効率は 15 から 30%程度である。このため初診時転移例において 5 年生存率は 40%程度と報告されている (Bianchi G. Eur J Surg Oncol. 2014)。

腫瘍内の不均一性は悪性腫瘍の特徴である。癌における生物学的な可塑性により悪性腫瘍は抗がん剤治療に抵抗性を獲得する。腫瘍細胞そのものの不均一性と周囲の腫瘍微小環境の不均一性が腫瘍の不均一性を形成する。近年、腫瘍内の不均一性については様々な癌腫において報告されている。しかし、特に明細胞肉腫に関して、そのような報告は皆無である。近年、細胞単離とシーケンシング、情報処理技術の発達に伴い可能となったシングルセル RNA シーケンシングは複雑な不均一性を生むメカニズムを理解するための 1 つの方法であり、これまでの研究において Bulk の遺伝子発現解析しか行えず腫瘍内の不均一性を明らかにできないという限界を克服することが可能である。

筆者は 2014 年に国内 20 の骨軟部腫瘍基幹医療機関、9 研究施設をバーチャルで統合した骨軟部肉腫ゲノムコンソーシアムの立ち上げに関わり、ゲノム解析を行ってきた実績がある。コンソーシアムを通じて臨床検体を収集し、腱滑膜巨細胞腫において体細胞レベルで起こる遺伝子の異常 (突然変異、遺伝子増幅、遺伝子欠損)、融合遺伝子、遺伝子発現異常を RNA シーケンシング、全エクソンシーケンシングで網羅的に探索し、CBL 遺伝子の機能獲得型変異と新規の CSF1 融合遺伝子を同定した (Int J Cancer. 2019;145(12):3276-3284)。また、脱分化型肉腫 115 例を解析して新規の融合遺伝子を同定し、遺伝子増幅と欠失などのゲノム異常により、脱分化型脂肪肉腫を予後の異なる 3 群に分割できることを明らかにした (Nat Commun. 2019 Dec 12;10(1):5683)。しかし、腫瘍のような不均一な細胞集団を mass として解析する事では、精密な解析は困難であり限界を生じてきた。このような背景を持つ筆者らのグループは今回のシングルセル RNA シーケンシングを行うには適任である。また、本研究を行う東京大学整形外科学教室においては変形性関節症や関節リウマチの臨床検体を用いてシングルセル解析を行うプロジェクトが現在進行している。また、前述の骨軟部肉腫ゲノムコンソーシアムを通して検体の収集も可能である。以上のような点からも、筆者らは学術的に独自性や創造性の高い研究を行える環境にある。

本研究の核心をなす学術的な問いは「明細胞肉腫における腫瘍内の不均一性は原発巣と転移部でどのように変化し、治療標的となりうるか」である。本研究では原発巣とリンパ節転移部位の腫瘍検体を採取して腫瘍のシングルセル RNA シーケンシング解析を行う。本研究を通して明細胞肉腫の発生・進展過程と新規治療の確立を目指す。

2. 研究の目的

腫瘍内の不均一性は腫瘍細胞自体の不均一性の他に、非腫瘍細胞の不均一性に起因する。シングルセル RNA シーケンシングを用いた本研究により、従来の Bulk の RNA シーケンシングや病理組織学的な評価では発見できなかった腫瘍と非腫瘍細胞の構成や特徴的な遺伝子発現異常、腫瘍内希少なサブセットの発見につながる可能性がある。これらにより新たな治療戦略の開発につながる事を目的とする。

3. 研究の方法

明細胞肉腫腫瘍組織のシングルセル RNA シーケンシング

東京大学医学部附属病院整形外科において、明細胞肉腫の診断を受けた患者から同意を取得した上で、提供を受けた検体を用いる。原発巣とリンパ節転移の検体を使用する。また、診療情報

も用いる。検体採取後に組織切片を作成して FISH を行い、明細胞肉腫特異的な融合遺伝子 EWSR1-ATF1 を確認する。また、病理診断の整合性を確認するため、組織切片の HE 染色標本を作成し診断の確認を行う。

シングルセル RNA シークエンスに関しては、腫瘍組織をシングルセルに単離し死細胞を除去する。細胞数を測定、ライブラリ作成、シークエンス、データ解析を行う。データ解析は Quality control 後に主成分分析によるクラスタリングと各クラスタで特徴的に発現する遺伝子の抽出を行う。また、腫瘍細胞、非腫瘍細胞内でのクラスタリングを行い稀なサブセットの抽出を行う。

腫瘍細胞内の構成、遺伝子発現などを比較して、どのようなパスウェイが活性化、不活性化しているか (KEGG pathway 解析、Gene ontology 解析) を明らかにする。細胞の単離からシークエンスは 10x Genomics 社の Chromium システムを用い、情報解析を行う。特徴的な遺伝子発現異常やサブセットが発見された場合には組織免疫染色を行いタンパクレベルでの発現を調べる。

4. 研究成果

シングルセル解析により、組織微小環境中の細胞種多様性が明らかとなり、免疫細胞を含め異なる細胞種間相互作用を抽出できる。軟部明細胞肉腫は高率にリンパ節転移を起こし、原発巣やリンパ節転移内において腫瘍免疫が抑制されている可能性を考え、研究を計画した。

明細胞肉腫の原発巣、リンパ節のそれぞれ 1 検体 (図 1) から組織を採取し、1 細胞ごとに droplet に分離し、Chromium Single Cell 3' Reagent Kits v3 (10x genomics 社) を用いてライブラリ調整した。HiSeq 2500 にてシークエンスし、Cell Ranger 6.0 を用いて、細胞ごとの遺伝子発現情報を取得した。R 4.0.2, Seurat 4.0 を用い、feature RNA 500 以上、ミトコンドリア遺伝子占有率 15% 以下を基準、質の低い細胞のデータを除外した。リガンド-受容体解析には nichenetr を用いた。

原発巣では 4631 細胞、リンパ節転移部では 2322 細胞を解析対象とした。2 検体の解析を行い、cluster に分けアノテーションを行ったところ、Tumor、T cell、NK cell、Macrophage/Monocyte、Endothelial cell、Fibroblast、B cell (図 2、3) が同定された。腫瘍内免疫環境の解析を行うと、特にリンパ節内の CD4+ 細胞や CD8+ 細胞は、BATF+ FOXP3+ CTLA4+ CD4+ T cell (Regulatory T cell, Treg) や LAG3+ PD1+ CD8+ T cell (Exhausted T cell) が多く、免疫抑制的な腫瘍環境を形成していた。T reg は TGF- β 1 や CXCL12 によって分化誘導されることが知られており、リガンド-受容体解析において Macrophage や Endothelial cell の TGF- β 1 リガンドと T 細胞における TGF- β 1 受容体、Fibroblast の CXCL12 リガンドと T 細胞の CXCR4 受容体との結合が示唆された。

シングルセル解析によって、軟部明細胞肉腫内の細胞集団不均一性が明らかになり、免疫抑制的な環境が構築されていることが示唆された。CTLA4+ Treg が増加しており、皮膚メラノーマと同様に抗 CTLA4 抗体による免疫治療が有効である可能性がある。また、抗 LAG3 抗体も治療標的となる可能性が考えられた。

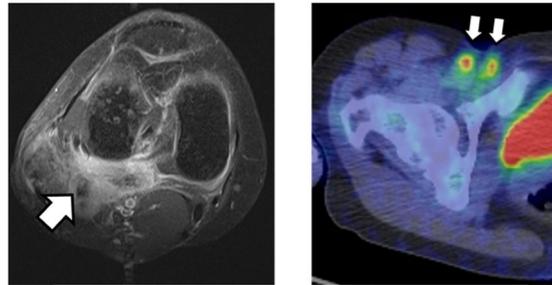


図 1、MRI (原発巣) と PET (リンパ節転移)

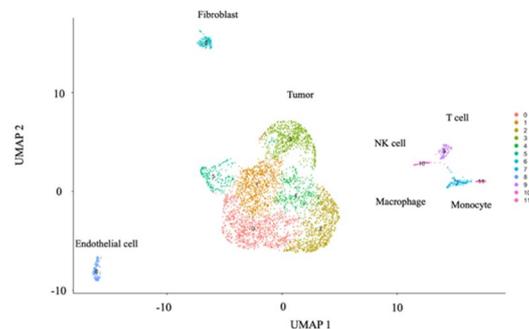


図 2、原発巣の UMAP

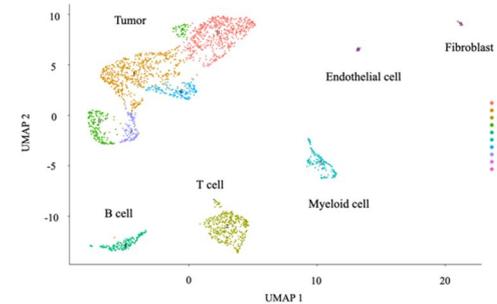


図 3、リンパ節の UMAP

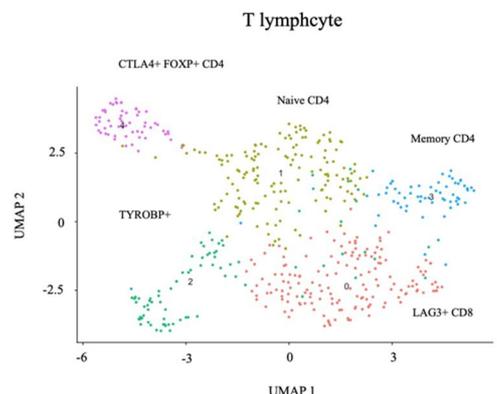


図 4、T リンパ球の UMAP

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 31件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Vanoli F, Herviou L, Tsuda Y, Sung P, Xie Z, Fishinevich E, Min SS, Mallen W, de Wardin HT, Zhang Y, Jasin M, Antonescu CR.	4. 巻 -
2. 論文標題 Generating in vitro models of NTRK-fusion mesenchymal neoplasia as tools for investigating kinase oncogenic activation and response to targeted therapy.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncogenesis.	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/s41389-023-00454-6.	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 Miyamoto K, Kobayashi H, Zhang L, Tsuda Y, Makise N, Yasunaga Y, Ikemura M, Nakai Y, Shibata E, Ushiku T, Tanaka S.	4. 巻 15
2. 論文標題 Atypical Neurofibromatous Neoplasm with Uncertain Biologic Potential in the Posterior Mediastinum of a Young Patient with Neurofibromatosis Type 1: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Case Rep Oncol .	6. 最初と最後の頁 988-994
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000526844. eCollection 2022 Sep-Dec.	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 Kobayashi H, Zhang L, Okajima K, Hirai T, Tsuda Y, Ikegami M, Kawai A, Tanaka S.	4. 巻 53
2. 論文標題 Role of perioperative chemotherapy and radiotherapy for localized high-grade malignant peripheral nerve sheath tumor at the extremities and trunk wall: a population-based cohort study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 138-145
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyac178.	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 Yusuke Tsuda	4. 巻 481
2. 論文標題 CORR Insights: What Proportion of Patients With Musculoskeletal Tumors Demonstrate Thromboelastographic Markers of Hypercoagulability? A Pilot Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clin Orthop Relat Res.	6. 最初と最後の頁 562-563
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/CORR.0000000000002372.	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 Zhang L, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Tsuda Y, Tanaka S, Kobayashi H.	4. 巻 52
2. 論文標題 Preoperative arterial embolization and wound complications after resection of malignant bone tumor in the pelvis: a nationwide database study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 1176-1182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyac100.	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 Kobayashi H, Makise N, Shinozaki-Ushiku A, Zhang L, Ishibashi Y, Ikegami M, Tsuda Y, Kohsaka S, Ushiku T, Oda K, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Tanaka S.	4. 巻 62
2. 論文標題 Dramatic response to entrectinib in a patient with malignant peripheral nerve sheath tumor harboring novel SNRNP70-NTRK3 fusion gene	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genes Chromosomes Cancer.	6. 最初と最後の頁 47-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gcc.23089. Epub 2022 Aug 18.	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 Clinical characteristics of undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone and the impact of adjuvant chemotherapy on the affected patients: a population-based cohort study	4. 巻 52
2. 論文標題 Kobayashi H, Zhang L, Hirai T, Tsuda Y, Ikegami M, Tanaka S.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 589-598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyac017.	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 Kobayashi H, Zhang L, Hirai T, Tsuda Y, Ikegami M, Tanaka S.	4. 巻 27
2. 論文標題 Role of adjuvant chemotherapy in patients with localized, undifferentiated pleomorphic sarcoma of soft tissue: a population-based cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 802-810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-02102-8.	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 Fujiwara T, Evans S, Stevenson J, Tsuda Y, Gregory J, Grimer R, Abudu A.	4. 巻 48
2. 論文標題 Impact of the national sarcoma guidelines on the prevalence and outcome of inadvertent excisions of soft tissue sarcomas: An observational study from a UK tertiary referral centre	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur J Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 533-540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejso.2021.11.013. Epub 2021 Nov 14.	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 Kobayashi H, Zhang L, Hirai T, Tsuda Y, Ikegami M, Tanaka S.	4. 巻 52
2. 論文標題 Comparison of clinical features and outcomes of patients with leiomyosarcoma of bone and soft tissue: a population-based cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 143-150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyab176.	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 Hagiwara Y, Iwata S, Ogura K, Kawai A, Susa M, Morioka H, Hiruma T, Tsuda Y, Kawano H, Yonemoto T, Ishii T, Okazaki K.	4. 巻 28
2. 論文標題 Clinical analysis of multimodal treatment for localized synovial sarcoma: A multicenter retrospective study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Orthop Sci.	6. 最初と最後の頁 261-266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2021.09.012. Epub 2021 Oct 27.	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 Sawada R, Yamana H, Shinoda Y, Tsuda Y, Matsui H, Fushimi K, Kobayashi H, Matsubayashi Y, Yasunaga H, Tanaka S, Haga N.	4. 巻 Jul;26(4)
2. 論文標題 Predictive factors of the 30-day mortality after surgery for spinal metastasis: Analysis of a nationwide database.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Orthop Sci.	6. 最初と最後の頁 666-671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2020.07.015.	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 Tsoi KM, Lowe M, Tsuda Y, Lex JR, Fujiwara T, Almeer G, Gregory J, Stevenson J, Evans SE, Botchu R, Jeys LM.	4. 巻 479(2)
2. 論文標題 How Are Indeterminate Pulmonary Nodules at Diagnosis Associated with Survival in Patients with High-Grade Osteosarcoma?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Orthop Relat Res.	6. 最初と最後の頁 298-308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CORR.0000000000001491	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 Tsuda Y, Suurmeijer AJH, Sung YS, Zhang L, Healey JH, Antonescu CR.	4. 巻 Jan;60(1)
2. 論文標題 Epithelioid hemangioma of bone harboring FOS and FOSB gene rearrangements: A clinicopathologic and molecular study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes Chromosomes Cancer	6. 最初と最後の頁 17-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gcc.22898. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33034932; PMCID: PMC7739373.	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 Fujiwara T, Grimer RJ, Evans S, Medellin Rincon MR, Tsuda Y, Le Nail LR, Abudu S.	4. 巻 103-B(3)
2. 論文標題 Impact of NICE guidelines on the survival of patients with soft-tissue sarcomas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone Joint J.	6. 最初と最後の頁 569-577.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1302/0301-620X.103B3.BJJ-2020-0743.R1.	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 Fujiwara T, Stevenson J, Parry M, Le Nail LR, Tsuda Y, Grimer R, Jeys L.	4. 巻 Jun;26(6)
2. 論文標題 Pelvic reconstruction using an ice-cream cone prosthesis: correlation between the inserted length of the coned stem and surgical outcome.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 1139-1146.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-01882-3.	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 Zhang L, Akiyama T, Fukushima T, Iwata S, Tsuda Y, Takeshita K, Kawai A, Tanaka S, Kobayashi H.	4. 巻 28;51(6)
2. 論文標題 Prognostic factors and impact of surgery in patients with metastatic soft tissue sarcoma at diagnosis: A population-based cohort study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 918-926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyab033. PMID: 33774673.	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 Fujiwara T, Medellin Rincon MR, Sambri A, Tsuda Y, Clark R, Stevenson J, Parry MC, Grimer RJ, Jeys L.	4. 巻 103-B(4)
2. 論文標題 Limb-salvage reconstruction following resection of pelvic bone sarcomas involving the acetabulum.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone Joint J	6. 最初と最後の頁 795-803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1302/0301-620X.103B4.BJJ-2020-0665.R1.	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 Tsuda Y, Fujiwara T, Stevenson JD, Abudu A.	4. 巻 Oct 5;51(10)
2. 論文標題 Surgical outcomes of bone sarcoma of the foot	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol 2021	6. 最初と最後の頁 541-1546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyab118.	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 Fujiwara T, Evans S, Stevenson J, Tsuda Y, Gregory J, Grimer RJ, Abudu S.	4. 巻 Sep;103-B(9)
2. 論文標題 Regional variation in the survival of patients with a soft-tissue sarcoma of the extremity and trunk wall under a centralized care system : what has been the impact of national policies in the UK?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone Joint J	6. 最初と最後の頁 1541-1549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1302/0301-620X.103B9.BJJ-2020-2554.R1.	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 Tsuda Y, Kobayashi H, Makise N, Zhang L, Shinoda Y, Ushiku T, Tanaka S.	4. 巻 9996380
2. 論文標題 Hemangioma of the Rib Mimicking Chondrosarcoma: A Report of Two Cases and Literature Review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Rep Orthop	6. 最初と最後の頁 9996380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/9996380.	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 Hagiwara Y, Iwata S, Ogura K, Kawai A, Susa M, Morioka H, Hiruma T, Tsuda Y, Kawano H, Yonemoto T, Ishii T, Okazaki K	4. 巻 S0949-2658(21)
2. 論文標題 Clinical analysis of multimodal treatment for localized synovial sarcoma: A multicenter retrospective study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Orthop Sci	6. 最初と最後の頁 340-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2021.09.012.	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 Kobayashi H, Zhang L, Hirai T, Tsuda Y, Ikegami M, Tanaka S	4. 巻 5:52(2)
2. 論文標題 Comparison of clinical features and outcomes of patients with leiomyosarcoma of bone and soft tissue: a population-based cohort study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 143-150.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyab176	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 Fujiwara T, Tsuda Y, Stevenson J, Parry M, Jeys L.	4. 巻 Nov 1;31
2. 論文標題 Extra-articular resection of the hip joint for pelvic sarcomas: Are there any oncological and functional risks compared with intra-articular resection?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Bone Oncol	6. 最初と最後の頁 100401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbo.2021.100401.	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 Fujiwara T, Evans S, Stevenson J, Tsuda Y, Gregory J, Grimer R, Abudu A.	4. 巻 Mar;48(3)
2. 論文標題 Impact of the national sarcoma guidelines on the prevalence and outcome of inadvertent excisions of soft tissue sarcomas: An observational study from a UK tertiary referral centre.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur J Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 533-540.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejso.2021.11.013.	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 Kobayashi H, Zhang L, Hirai T, Tsuda Y, Ikegami M, Tanaka S	4. 巻 Apr;27(4)
2. 論文標題 Role of adjuvant chemotherapy in patients with localized, undifferentiated pleomorphic sarcoma of soft tissue: a population-based cohort study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 802-810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-02102-8.	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 Kobayashi H, Zhang L, Hirai T, Tsuda Y, Ikegami M, Tanaka S.	4. 巻 hyac017
2. 論文標題 Clinical characteristics of undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone and the impact of adjuvant chemotherapy on the affected patients: a population-based cohort study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 hyac017
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyac017.	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 Kobayashi H, Okajima K, Zhang L, Hirai T, Ishibashi Y, Tsuda Y, Ikegami M, Kawai A, Tanaka S.	4. 巻 54
2. 論文標題 Prognostic factors and treatment outcomes in patients with pleomorphic rhabdomyosarcoma: a population-based cohort study.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 471-478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyad188.	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 Okajima K, Kobayashi H, Ito N, Kato H, Ishibashi Y, Zhang L, Tsuda Y, Tanaka S.	4. 巻 54
2. 論文標題 Extended curettage for tumour-induced osteomalacia in the bone.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 463-470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyad180.	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 Tsuda Y, Okajima K, Ishibashi Y, Zhang L, Hirai T, Kage H, Shinozaki-Ushiku A, Oda K, Tanaka S, Kobayashi H.	4. 巻 4
2. 論文標題 Clinical genomic profiling of malignant giant cell tumor of bone: A retrospective analysis using a real world database.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Med Int (Lond).	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mi.2024.141.	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 Kobayashi H, Okajima K, Zhang L, Hirai T, Ishibashi Y, Tsuda Y, Ikegami M, Kawai A, Tanaka S.	4. 巻 53
2. 論文標題 Embryonal and alveolar rhabdomyosarcoma in adolescents/young adults, adults and older adults: a population-based cohort study.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyae053.	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2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 津田祐輔
2. 発表標題 シングルセルRNAシーケンスによる軟部明細胞肉腫の腫瘍内免疫環境の解析
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 津田祐輔、岡田寛之、平井利英、宮原潤也、張劉哲、小俣康徳、田中栄、小林寛
2. 発表標題 シングルセルRNAシーケンスによる軟部明細胞肉腫の腫瘍内免疫環境の解析
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 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

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