

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 23 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592183

研究課題名(和文)弱毒化ポリオウイルスを用いた悪性骨軟部腫瘍に対する画期的な細胞融解療法の開発

研究課題名(英文)Development of oncolytic virotherapy using live attenuated poliovirus for human bone and soft tissue sarcomas.

研究代表者

松峯 昭彦(Matsumine, Akihiko)

三重大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00335118

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：弱毒化ポリオウイルス(以下PV)は、ポリオウイルスレセプター(以下CD155)を介して神経芽腫に対して強い抗腫瘍効果を有する。そこで、PVの難治性高悪性度肉腫の治療への応用を考えた。

ヒト肉腫細胞株10種類すべての細胞株で、CD155の発現を認め、in vitro、in vivoでPVを感染させるとアポトーシスに陥ることを確認した。さらに、48例の軟部肉腫患者から採取した腫瘍におけるCD155の発現を検討したところ、全例でCD155が発現しており、高発現群では有意に無再発期間が短いことがわかった。以上から、PVを用いた細胞融解療法は難治性高悪性度肉腫の治療へ応用が可能と考えられる。

研究成果の概要(英文)：The poliovirus receptor CD155, is essential for poliovirus to induce cell-death in neural cells. Recently, CD155 has been shown to be selectively expressed on certain types of tumor cells originating from the neural crest. We first examined CD155 expression in sarcoma cell lines, and found the expression of CD155 in all of 10 sarcoma cell lines. Furthermore, we found that live-attenuated polio viruses (LAPV) induced apoptosis. In nude mice transplanted with HT1080, administration of live attenuated polio virus caused growth suppression of the tumors. Next, the CD155 expression levels in 43 surgically resected soft tissue tumors were evaluated. The local recurrence free survival rate for patients with a high CD155 expression level was significantly poorer compared with that of patients with low CD155 expression levels.

These results suggest that oncolytic therapy using a LAPV may represent a new option for the treatment of sarcomas.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：弱毒化ポリオウイルス 悪性骨軟部腫瘍 細胞融解療法 CD155

1. 研究開始当初の背景

近年、悪性骨軟部腫瘍の治療成績は、集学的治療法の進歩により大きく改善してきたが、難治性の悪性骨軟部腫瘍は依然予後不良である。

一方、弱毒化ポリオウイルス(以下 PV)は小児麻痺の原因ウイルスで、ポリオウイルスレセプター(以下 CD155)を介して脊髄の前角細胞に感染し運動神経麻痺を発症する。研究分担者の豊田は、PV が CD155 を発現する神経芽腫に対して強い抗腫瘍効果を有していることを報告し、PV による神経芽腫の治療体系を構築している。

そこで、PV の難治性高悪性度悪性骨軟部腫瘍の治への応用を考え、CD155 の発現を、予備実験として確認したところ、肉腫細胞株で高発現するものがあることが判明したため、本格的な研究を開始するに至った。

2. 研究の目的

悪性骨軟部腫瘍に対する、PV を用いた細胞融解療法の開発が目的である。

3. 研究の方法

1) *in vitro* での抗腫瘍効果の検討

多くの種類の肉腫培養細胞株における CD155 の発現をリアルタイム RT-PCR 法、イムノブロットング法、蛍光免疫染色の手法で検討したうえ、肉腫細胞株に PV を感染させることで細胞死を誘導できるかどうかを検討する。CD155 の発現の有無と細胞死誘導能との関連も検討する。このときの PV は経口生ポリオワクチン(Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型弱毒ポリオウイルス Sabin 株)を使用する。細胞死の有無は、生細胞の増殖曲線、MTS アッセイで判断する。細胞死がアポトーシスであることの確認は、Tunnel 法、形態的観察(電子顕微鏡所見)、カスパーゼ活性の検出、などで行う。さらに追加実験として CD155 陰性肉腫細胞株に CD155 を遺伝子導入し CD155 発現細胞株としたのち、PV に暴露し細胞死を誘導できるかどうかを検討する。

2) ノードマウスを用いた *in vivo* での抗腫瘍効果の検討

ノードマウスに移植したヒト CD155 発現肉腫に PV (Sabin 株)を腫瘍内投与することにより PV の抗腫瘍効果を検討する。対照は PBS 投与群とする。抗腫瘍効果の判定は、腫瘍サイズを定期的に測定することで判定する。マウスの死後摘出した腫瘍組織は病理組織学的に検討する。また PV 投与によるマウスの生存率の改善を検討するために、PBS 投与群、PV 投与群との間の生存率の相違を検定する。

3) 悪性骨軟部腫瘍における CD155 発現の検討

患者から採取した臨床サンプルにおける CD155 の発現をリアルタイム RT-PCR 法、RT-PCR 法、イムノブロットング法、免疫組

織化学的染色を用いて、さらに詳細かつ大規模に検討する。なお、研究の意義を説明し理解を得た上で同意書に署名を受けた患者の臨床サンプルは既に存在しているので、研究にはこれを使用する。

4) PV による細胞融解療法の安全性の検討

マウスは CD155 遺伝子を持たないため PV の感染が成立せず、PV の神経毒性の評価が困難である。そこで研究分担者の豊田は A/J マウス由来の神経芽腫細胞株(Neuro-2a)に CD155 を発現させ(Neuro-2a^{CD155})、これを CD155 トランスジェニック A/J マウス(CD155tgA/J マウス)に移植し、PV の抗腫瘍効果だけでなく副作用の評価も可能な実験系を確立した(Toyoda et. al. Cancer Res. 2007)。同様に A/J マウス由来の悪性線維性組織球腫細胞株(MuSS:RIKEN CELL BANK より購入)に CD155 を発現させた MuSS^{CD155} を作成し、これを CD155tgA/J マウスに移植し、PV の抗腫瘍効果だけでなく副作用の評価を行う。この実験系は、幼児期に基礎免疫をつけたヒトに発生した CD155 発現軟部肉腫に対する PV 感染が本当に抗腫瘍効果を持つかどうかを検証できるとともに、PV の神経毒の評価が可能となるので必要な研究である。また、脊髄前角細胞や脳での PV の存在の有無も評価する。

4. 研究成果

1) ヒト肉腫細胞株(骨肉腫:HOS,Hu09, Saos2,143B 軟部肉腫:HT1080, MFH-ino,NMS-2, HS-PSS,HS-Sch-2, HS-SYII)における CD155 の発現を real time PCR, Western blotting で検討したところ、すべての細胞株で、mRNA レベル、タンパクレベルでの CD155 の発現を認めた。次に、各肉腫細胞株に *in vitro* で PV (Sabin 株 1 型)を感染させ抗腫瘍効果を MTS assay で検証したところ、全細胞株で時間依存・用量依存的な殺細胞効果を認めた。形態的には、感染細胞の球状化と核の断片化を認め、Tunnel 法でアポトーシスを示すことが示された。PV 感染後カスパーゼ 3/7 が活性化することも確認した。これらの事柄は、当初の仮説を支持するものと考えられた。

また、ヒト型 CD155 を発現していない、マウス骨肉腫細胞株(LM8)では、PV 投与において細胞死を全く誘導できなかったことから、これらの現象は PV とヒト型 CD155 との相互作用によるものであると推測できた。

2) ノードマウス背部に移植したヒト線維肉腫細胞株 HT1080 に PV (Sabin 1 株)を腫瘍内投与することにより PV の抗腫瘍効果を検討したところ、PV 投与群は、PBS 投与群と比較して有意に腫瘍増大が抑制されることが明らかとなった。組織学的に検討すると、PV 投与群は広範囲に腫瘍壊死を認め、壊死部の周囲には Tunnel 陽性の腫瘍細胞が散在していることが確認できた。また、PV 投与群は生命

予後が改善することも確認できた。in vivo の系でも、PV は強力な抗腫瘍効果を有していることが明らかとなった。(Atsumi S, Matsumine A. et al: Int J Oncol. 2012, 41: 893-902)

3) 48 人の軟部肉腫患者から採取した臨床サンプルにおける CD155 の発現をリアルタイム RT-PCR 法を用いて検討したところ、全例で CD155 遺伝子が発現していることを確認した。高発現群と低発現群を比較すると高発現群では、有意に無再発期間が短いことがわかった。CD155 高発現肉腫は、腫瘍の local aggressiveness が高いことが推測された。(Atsumi S, Matsumine A, et al: Oncol Lett. 2013,5(6): 1771- 1776)

4) PV による細胞融解療法の安全性の検討の A/J マウス由来の悪性線維性組織球腫細胞株 (MuSS) に CD155 を発現させた MuSSCD155 を作成し、これを CD155 トランスジェニック A/J マウス (CD155tgA/J マウス) に移植し、PV の副作用の評価を現在行っている。現在のところ、PV であらかじめ免疫を獲得させておけば、脊髄前角細胞や脳を含む臓器での明らかな PV の増殖や臓器障害は認めていない。順次、公表する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 26 件)

- 1) Nakamura T, Matsumine A, Iino T, Matsubara T, Asanuma K, Uchida A, Sudo A. Role of High-sensitivity C-reactive Protein in the Differentiation of Benign and Malignant Soft Tissue Tumors. Anticancer Res. 査読有, 2014 ;34:933-936
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Role+of+High-sensitivity+C-reactive+Protein+in+the+Differentiation+of+Benign+and+Malignant+Soft+Tissue+Tumors>
- 2) Yamakado K, Matsumine A, Nakamura T, Nakatsuka A, Takaki H, Matsubara T, Asanuma K, Sudo A, Sugimura Y, Sakuma H. Radiofrequency ablation for the treatment of recurrent bone and soft-tissue sarcomas in non-surgical candidates. Int J Clin Oncol. 査読有, 2013 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s10147-013-0640-8
- 3) Nakamura T, Matsumine A, Uchida A, Kawai A, Nishida Y, Kunisada T, Araki N, Sugiura H, Tomita M, Yokouchi M, Ueda T, Sudo A. Clinical outcomes of Kyocera Modular Limb Salvage system after resection of bone sarcoma of the distal part of the femur: the Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. Int Orthop. 査読有, 2013[Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s00264-013-2151-7
- 4) Nakamura T, Matsumine A, Matsubara T, Asanuma K, Uchida A, Sudo A. The combined use of the neutrophil-lymphocyte ratio and C-reactive protein level as prognostic predictors in adult patients with soft tissue sarcoma. J Surg Oncol. 査読有, 2013,108:481-485 DOI: 10.1002/jso.23424
- 5) Yamaguchi T, Matsumine A, Niimi R, Nakamura T, Matsubara T, Asanuma K, Hasegawa M, Sudo A. Deep-vein thrombosis after resection of musculoskeletal tumours of the lower limb. Bone Joint J. 査読有, 2013, 95:1280-1284 DOI: 10.1302/0301-620X.95B9.30905
- 6) Niimi R, Matsumine A, Nakamura T, Morimoto R, Murata T, Suzuki T, Nakashima Y, Nojima T, Uchida A, Sudo A. Ewing's sarcoma with an uncommon clinical course: A case report. Oncol Lett. 査読有, 2013,6:9-12 DOI: 10.3892/ol.2013.1320
- 7) Atsumi S, Matsumine A, Toyoda H, Niimi R, Iino T, Sudo A. Prognostic significance of CD155 mRNA expression in soft tissue sarcomas. Oncol Lett. 査読有, 2013,5(6):1771-1776 DOI: 10.3892/ol.2013.1280
- 8) Niimi R, Matsumine A, Iino T, Nakazora S, Nakamura T, Uchida A, Sudo A. Soluble Neural-cadherin as a novel biomarker for malignant bone and soft tissue tumors. BMC Cancer. 査読有, 2013, 26 13:309 DOI:10.1186/1471-2407-13-309
- 9) Nakamura T, Matsumine A, Yamakado K, Takao M, Uchida A, Sudo A. Clinical significance of radiofrequency ablation and metastasectomy in elderly patients with lung metastases from musculoskeletal sarcomas. J Cancer Res Ther. 査読有, 2013, 9:219-223 DOI: 10.4103/0973-1482.113358
- 10) Matsubara T, Kusuzaki K, Matsumine A, Nakamura T, Sudo A. Can a less radical surgery using photodynamic therapy with acridine orange be equal to a wide-margin resection? Clin Orthop Relat Res. 査読有, 2013, 471: 792-802

- DOI: 10.1007/s11999-012-2616-9
- 11) Asanuma K, Wakabayashi H, Okamoto T, Asanuma Y, Akita N, Yoshikawa T, Hayashi T, Matsumine A, Uchida A, Sudo A. The thrombin inhibitor, argatroban, inhibits breast cancer metastasis to bone. *Breast Cancer*. 査読有, 2013,20:241-246
DOI: 10.1007/s12282-012-0334-5.
 - 12) Nakamura T, Matsumine A, Matsubara T, Asanuma K, Uchida A, Sudo A. Clinical significance of pretreatment serum C-reactive protein level in soft tissue sarcoma. *Cancer*. 査読有, 2012,118:1055-1061
DOI: 10.1002/cncr.26353
 - 13) Kusuzaki K, Hosogi S, Ashihara E, Matsubara T, Satonaka H, Nakamura T, Matsumine A, Sudo A, Uchida A, Murata H, Baldini N, Fais S, Marunaka Y. Translational research of photodynamic therapy with acridine orange which targets cancer acidity. *Curr Pharm Des*. 査読有, 2012,18:1414-1420
DOI: 10.2174/138161212799504812
 - 14) Niimi R, Matsumine A, Hamaguchi T, Nakamura T, Uchida A, Sudo A. Prosthetic limb salvage surgery for bone and soft tissue tumors around the knee. *Oncol Rep*. 査読有, 2012,28:1984-1990
DOI: 10.3892/or.2012.2021
 - 15) Atsumi S, Matsumine A, Toyoda H, Niimi R, Iino T, Nakamura T, Matsubara T, Asanuma K, Komada Y, Uchida A, Sudo A. Oncolytic virotherapy for human bone and soft tissue sarcomas using live attenuated poliovirus. *Int J Oncol*. 査読有, 2012,41:893-902
DOI: 10.3892/ijco.2012.1514
 - 16) Matsumine A, Takegami K, Asanuma K, Matsubara T, Nakamura T, Uchida A, Sudo A. A novel hyperthermia treatment for bone metastases using magnetic materials. *Int J Clin Oncol*. 査読有, 2011,16:101-108
DOI: 10.1007/s10147-011-0217-3
 - 17) Matsumine A, Ueda T, Sugita T, Yazawa Y, Isu K, Kawai A, Abe S, Yakushiji T, Hiraga H, Sudo A, Uchida A. Clinical outcomes of the KYOCERA Physio Hinge Total Knee System Type III after the resection of a bone and soft tissue tumor of the distal part of the femur. *J Surg Oncol*. 査読有, 2011,103:257-263
DOI: 10.1002/jso.21823
 - 18) Nishimura A, Matsumine A, Asanuma K, Matsubara T, Nakamura T, Uchida A, Kato K, Sudo A. The adverse effect of an unplanned surgical excision of foot soft tissue sarcoma. *World J Surg Oncol*. 査読有, 2011,9:160
DOI: 10.1186/1477-7819-9-160
 - 19) Nishimura A, Akeda K, Matsubara T, Kusuzaki K, Matsumine A, Masuda K, Gemba T, Uchida A, Sudo A. Transfection of NF- κ B decoy oligodeoxynucleotide suppresses pulmonary metastasis by murine osteosarcoma. *Cancer Gene Ther*. 査読有, 2011,18:250-259
DOI: 10.1038/cgt.2010.75
 - 20) Nakamura T, Matsumine A, Nishiyama M, Uchida A, Sudo A. Recurrent ankle equinus deformity due to intramuscular hemangioma of the gastrocnemius: case report. *Foot Ankle Int*. 査読有, 2011,32:905-907
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Recurrent+ankle+equinus+deformity+due+to+intramuscular+hemangioma+of+the+gastrocnemius%3A+case+report>
 - 21) Nakamura T, Matsumine A, Matsubara T, Asanuma K, Uchida A, Sudo A. Clinical impact of the tumor volume doubling time on sarcoma patients with lung metastases. *Clin Exp Metastasis*. 査読有, 2011,28:819-825
DOI: 10.1007/s10585-011-9413-9
 - 22) Nakamura T, Matsumine A, Matsubara T, Asanuma K, Uchida A, Sudo A. The symptom-to-diagnosis delay in soft tissue sarcoma influence the overall survival and the development of distant metastasis. *J Surg Oncol*. 査読有, 2011,104:771-775
DOI: 10.1002/jso.22006
 - 23) Nakamura T, Matsumine A, Nishimura K, Yokoyama H, Murata T, Uchida A, Sudo A. Extraskeletal subcutaneous osteosarcoma of the upper arm: A case report. *Oncology Letters*. 査読有, 2011, 2: 75-77
DOI: 10.3892/ol.2010.204
 - 24) Nakamura T, Matsumine A, Matsubara T, Asanuma K, Niimi R, Uchida A, Sudo A. Retrospective analysis of metastatic sarcoma patients. *Oncology Letters*. 査読有, 2011, 2:315-318.
DOI: 10.3892/ol.2011.238
 - 25) Satonaka H, Kusuzaki K, Akeda K, Tsujii M, Iino T, Uemura T, Matsubara T, Nakamura T, Asanuma K, Matsumine A, Sudo A. Acridine orange

inhibits pulmonary metastasis of mouse osteosarcoma. *Anticancer Res.* 査読有, 2011,31:4163-4168
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Acridine+orange+inhibits+pulmonary+metastasis+of+mouse+osteosarcoma>

- 26) Hamaguchi T, Wakabayashi H, Matsumine A, Sudo A, Uchida A. TNF inhibitor suppresses bone metastasis in a breast cancer cell line. *Biochem Biophys Res Commun.* 査読有, 2011,407:525-530
DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.03.051

〔学会発表〕(計 20 件)

- 1) Matsubara T, Kusuzaki K, Matsumine A, Asanuma K, Nakamura T, Sudo A. Acridine Orange Therapy as a New Less-invasive Surgery for Recurrent or Aggressive Giant Cell Tumor of Bone. American Academy of Orthopaedic Surgeons (March 11-15, 2014 New Orleans, USA)
- 2) Matsumine A, Niimi R, Iino T, Nakamura T, Matsubara T, Asanuma K, Sudo A. Soluble N-cadherin as a Biomarker for Malignant Bone and Soft Tissue Tumors. Orthopaedic Research Society (March 15-18, 2014 New Orleans, USA)
- 3) Goto M, Matsumine A, Nakamura T, Matsubara T, Asanuma K, Oi T, Sudo A. Soluble cd155 As A Biomarker For Malignant Bone And Soft Tissue Tumors. Orthopaedic Research Society (March 15-18, 2014 New Orleans, USA)
- 4) Okuno K, Matsubara T, Matsumine A, Asanuma K, Nakamura T, Goto M, Oi T, Sudo A. Carbonic Anhydrase iX has the Potential to Predict Preoperative chemotherapy effect On human Osteosarcoma Patients. Orthopaedic Research Society (March 15-18, 2014 New Orleans, USA)
- 5) Oi T, Asanuma K, Nakamura T, Matsubara T, Matsumine A, Sudo A. Cucurbitacin i (jsi-124) induces Apoptosis in human Osteosarcoma cells. Orthopaedic Research Society (March 15-18, 2014 New Orleans, USA)
- 6) Matsubara T, Kusuzaki K, Matsumine A, Asanuma K, Nakamura T, Okuno K, Goto M, Oi T, Sudo A. Tumor Microenvironmental Factors and Acridine Orange intensity can Predict clinical Outcome in Soft Tissue Sarcoma Patients. Orthopaedic Research Society (March 15-18, 2014 New Orleans, USA)
- 7) Asanuma K, Matsumine A, Matsubara T, Nakamura T, Ooi T, Asanuma Y, Sudo A. The expression of Tissue Factor mRNA in bone and soft tissue sarcoma patients. European Musculo-Skeletal Oncology Society (May 29-31, 2013 Gothenburg, Sweden)
- 8) Ooi T, Matsumine A, Goto M, Nakamura T, Matsubara T, Asanuma K, Sudo A. Clinical outcomes in the oldest old patients (85 years or old) with musculoskeletal sarcomas. European Musculo-Skeletal Oncology Society (May 29-31, 2013 Gothenburg, Sweden)
- 9) Matsubara T, Kusuzaki K, Matsumine A, Asanuma K, Nakamura T, Sudo A. Acridine Orange Therapy as a New Less-invasive Limb Salvage Surgery for Rhabdomyosarcomas and Synovial Sarcomas. American Academy of Orthopaedic Surgeons (March 19-23, 2013 Chicago, USA)
- 10) Nakamura T, Matsumine A, Matsubara T, Asanuma K, Sudo A. C-reactive Protein Level May be a Marker of Tumor Aggressiveness in Soft Tissue Sarcoma Patients. American Academy of Orthopaedic Surgeons (March 19-23, 2013 Chicago, USA)
- 11) Asanuma K, Matsumine A, Matsubara T, Nakamura T, Yoshikawa T, Sudo A. Thrombomodulin and Tissue Factor mRNA Expression in 62 Soft Tissue Sarcoma Patients. American Academy of Orthopaedic Surgeons (March 19-23, 2013 Chicago, USA)
- 12) Asanuma K, Matsumine A, Asanuma Y, Akita N, Yoshikawa T, Matsubara T, Nakamura T, Okamoto T, Sudo A. Analysis of Tumor Metastatic Factor Using Coagulation Activity Model in Mice. Orthopaedic Research Society (January 26-29, 2013 San Antonio, USA)
- 13) Matsumine A, Niimi R, Iino T, Nakazora S, Nakamura T, Matsubara T, Asanuma K, Uchida A, Sudo A. Soluble N-cadherin as a Biomarker for Malignant Bone and Soft Tissue Tumor. 17) 9TH ASIS PACIFIC MUSCULOSKELETAL TUMOR SOCIETY MEETING 2012 Connective Tissue Oncology Society (November 14-17, 2012 Czech Republic, Prague)

- 14) Asanuma K, Matsumine A, Matsubara T, Nakamura T, Uchida A, Sudo A. The Expression of Thrombomodulin Messenger RNA in 62 Soft Tissue Sarcoma Patients. 9TH ASIS PACIFIC MUSCULOSKELETAL TUMOR SOCIETY MEETING 2012 Connectine Tissue Oncology Society (November 14-17, 2012 Czech Republic, Prague)
- 15) Matsubara T, Kusuzaki K, Matsumine A, Asanuma K, Nakamura T, Uchida A, Sudo A. A Minimally Invasive Surgery for Bone Metastases Using the Combination of Photodynamic Therapy and Hyperthermia Treatment. 9TH ASIS PACIFIC MUSCULOSKELETAL TUMOR SOCIETY MEETING 2012 Connectine Tissue Oncology Society (November 14-17, 2012 Czech Republic, Prague)
- 16) Asanuma K, Matsumine A, Matsubara T, Atsumi S, Matsui Y, Nakamura T, Uchida A, Sudo A Tissue Factor Mrna Expression in 68 Soft Tissue Sarcoma Patients. Combined 33rd SICOT & 17th PAAO Orthopaedic World Conference (November 28-30, 2012 Dubai, United Arab Emirates)
- 17) Asanuma K, Matsumine A, Asanuma Y, Akita N, Yoshikawa T, Yoshida K, Matsubara T, Nakamura T, Okamoto T, Hayashi T, Uchida A, Sudo A. Analysis of tumor metastatic factor using low coagulation activity model in mice. 13) Orthopaedic Research Society (February 4-7, 2012 San Francisco, USA)
- 18) Atsumi S, Matsumine A, Nakamura T, Niini R, Matsubara T, Asanuma K, Uchida A, Sudo A. A Novel Oncolytic Virotherapy Using Live-attenuated Poliovirus for Soft Tissue Sarcoma. Orthopaedic Research Society (February 4-7, 2012 San Francisco, USA)
- 19) Satanaka H, Akeda K, Kusuzaki K, Tujii M, Iino T, Uemura T, Nakamura T, Matsubara T, Asanuma K,

Matsumine A, Sudo A. Acridine Orange Inhibits Pulmonary Metastasis and Invasion on Mouse Oseteosarcoma. Orthopaedic Research Society (February 4-7, 2012 San Francisco, USA)

〔図書〕(計 5件)

- 1) 松峯昭彦, 松原孝夫, 楠崎克之 先端医療シリーズ 44、臨床医のための最新整形外科、軟部肉腫に対するアクリジンオレンジ療法, 先端医療技術研究所, 2013, 570 (174-176)
- 2) 須藤啓広, 松峯昭彦 がん骨転移のバイオロジーとマネジメント、Part ii がん骨転移のマネジメント、疫学～骨関連事象、予後など～医薬ジャーナル, 2012, 400 (88-94)
- 3) Kusuzaki K, Hosogi S, Ashihara E, Matsubara T, Satonaka H, Nakamura T, Matsumine A, Sudo A, Uchida A, Murata H, Baldini N, Fais S, Marunaka Y. Chapter VI: New concept of limb salvage surgery in musculoskeletal sarcomas with acridine orange therapy, Nova Science Publishers, 2012, 179 (123-137)
- 4) 松峯昭彦 整形外科臨床パサージュ 6、軟部腫瘍プラクティカルガイド、軟部腫瘍における生検の実際、中山書店 2011, 240 (76-81)
- 5) 松原孝夫, 松峯昭彦, 須藤啓広 薬局増刊号、病気と薬パーフェクトBOOK、骨肉腫 南山堂, 2011, 1928 (1784-1787)

6. 研究組織

- (1)研究代表者
松峯 昭彦 (Matsumine, Akihiko)
三重大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：00335118
- (2)研究分担者
浅沼 邦洋 (Asanuma, Kunihiro)
三重大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：20378285
松原 孝夫 (Matsubara, Takao)
三重大学・医学系研究科・講師
研究者番号：30422827
中村 知樹 (Nakamura, Tomoki)
三重大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：50467362
豊田 秀実 (Toyoda, Hidemi)
三重大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：60525327
駒田 美弘 (Komada, Yoshihiro)
三重大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80186791