

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10856

研究課題名(和文) 新たなコンセプトに基づいた pH 反応性リポソームによる悪性骨軟部腫瘍への治療戦略

研究課題名(英文) New concept for bone and soft tissue sarcoma treatment by low-pH sensitive liposome

研究代表者

浅沼 邦洋 (Asanuma, Kunihiro)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20378285

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)：骨軟部腫瘍における腫瘍内 pH が 6.9 以下であることから、ポリエチレングリコールを付加して循環血液中での長期滞留性を有し、直径 100nm 以下にして腫瘍内の異常血管から漏出して腫瘍に蓄積し、pH 6.7 前後の弱酸性で反応して内容物を放出させる、pH 反応性リポソームの作成に成功した。骨肉腫細胞移植マウスに対し腫瘍集積性を示したが、メソトレキセートを封入したリポソームの投与ではマウスが死亡したため、一定の毒性があることがわかった。細胞レベルでは、低 pH 環境では細胞周囲に抗がん剤を放出し、低 pH ではない場合はがん細胞にリポソームごと取り込まれ、細胞内に抗がん剤を放出する、2 つのデリバリー機能を有していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌に対する抗癌剤の高い効果を期待するには、高濃度の抗癌剤をがん組織に暴露させる必要がある。しかし、抗癌剤濃度があがれば、副作用が増加する。副作用の軽減方法は、副作用の少ない癌細胞の標的、薬物の種類を作成するか、あるいは抗癌剤を癌細胞選択的に集積させ、全身への濃度を少なくさせるか、に分けられる。本研究は後者であり、腫瘍の特異性として肉腫組織内の酸度(pH 6.9 以下)に注目し、pH 6.7 前後で薬剤を放出するリポソームを開発し、抗癌剤であるメソトレキセートの封入に成功した。マウスに移植した肉腫には集積性を示したが、一定量の投与で毒性を示した。今後、リポソームのさらなる改良が必要である。

研究成果の概要(英文)：pH in bone and soft tissue tumor is below 6.9. We designed liposome based on next three concept, 1) long stability and escape from immune and reticuloendothelial system by adding polyethyleneglycol, 2) infiltration from abnormal vascular and accumulation in tumor tissue by under 100nm of diameter, 3) release drugs below pH 6.7. We successfully produced new concept liposome and this liposome accumulated tumor tissue using mouse xenograft model. However, by intravascular injection of methotrexate encapsulated liposome induced mouse death. From this results, this liposome had a toxicity by vascular injection. In cell experiment, this liposome deliver and release drugs by activation of low pH and deliver drugs inside of cells by endocytosis irrespectively pH. This liposome has 2 delivery system based on pH level.

研究分野：sarcomas

キーワード：sarcoma pH acidity

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

これまでの研究より、悪性骨軟部腫瘍の細胞外 pHがほぼ6.9以下であり、そのほとんどがpH6.7周辺に集中している。pH6.7という環境は生体組織の中では他になく、低pHが腫瘍組織特異性環境であり、pH6.7に対するdrug deliveryは、腫瘍特異的drug delivery になり得るのではないかと仮説を立て、そのdelivery法の確率をめざし、本研究を開始した。

## 2. 研究の目的

pH6.7で薬剤を放出するdrug deliveryの薬物輸送体として、リポソームに注目した。油化産業株式会社のpH反応性脂質(SUNBRIGHT DSPE-PG80)は、リポソームの崩壊pHを5.5-7.5に調整することが可能な製品である。これにより、pHに反応して内包薬物の放出が可能となる。そこで、本研究のリポソームの設計は、(1)サイズを70-100nm にすることでEPR効果(Enhanced permeability and retention effect)を有し、(2)PEG(ポリエチレングリコール)を含有させることで網内系や免疫系からの補足を回避させ、循環血液中での長期滞留性(ステルス性)を有し、かつ(3)pH6.9以下で崩壊する反応性リポソームをデザインした。このリポソームを作成し、pH6.7で70%の薬剤が放出されるリポソームの開発に成功した。また、このリポソームは肉腫細胞移植マウスにて、腫瘍組織集積性を示した。これにより、腫瘍細胞特異的ではなく、腫瘍組織低pH特異的drug deliveryの実現性が見えてきた。今回、このリポソームに抗癌剤であるMTX(Methotrexate)を封入し、in vitro、in vivoでの抗腫瘍効果の評価を行うことを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1): リポソームの作成

粒子径及びゼータ電位測定:

封入化合物含有リポソーム溶液を 125 mM NaCl/25 mM リン酸緩衝液で 50 倍希釈し測定した。測定装置は、MALVERN ゼーターサイザーナノを使用した。

脂質量:

サンプル溶液を精製水で 50 倍希釈し、検体溶液 100  $\mu$ L に対し 4 % SDS 溶液を等量添加して 90 で 15 分間温浴処理を行った。室温に戻した後、96 well プレートに 30  $\mu$ L/well (n=3 well) アプライした。リン脂質 C-テストワコーキット(富士フィルム和光)添付の発色基質用液を 120  $\mu$ L/well、37 30 分インキュベートし、Abs 595 nm で測定した。脂質溶液仕込み時の総脂質量 / 仕込み時の PC 重量 = 換算係数より係数を算出、1.08 となり、検体溶液の脂質量は、PC 定量結果  $\times$  1.08 (換算係数)として決定した。

封入化合物定量:

0.2 mg/mL MTX (100mM リン酸緩衝液、pH8.0) を作成、125 mM NaCl/25 mM リン酸緩衝液 (pH7.4)、(100 mM リン酸緩衝液、pH8.0) を加え、終濃度 0.1%、0.2%になるように 10% Triton X-100 を添加、MTX 濃度 0, 0.02, 0.04, 0.06, 0.08, 0.10 mg/mL 溶液を調製した。次に、パーキンエルマー EnSpire 2300 を用いて、調製した MTX 溶液を 372 nm で吸光度測定し検量線を作成した。封入化合物含有リポソーム溶液も同様に測定し、封入化合物濃度を決定した。

リポソームの調製:

EPC、DSPE-PG8CH、DSPE-mPEG(2000)をクロロホルム/メタノールで溶解した(10 mM)、EPC/DSPE-PG8CH or EPC/DSPE-mPEG(2000)= 98/2 (mol 比)の脂質混合溶液を調製した。脂質混合溶液を真空引きし、作成した脂質フィルムに 7.38 mg/mL MTX/100 mM リン酸緩衝液 (pH8.0) を脂質量 14 mg/mL になるように添加し、窒素封入後、室温にてボルテックス処理を行い、凍結融解を 5 回繰り返した。エクストルーダーを用い、ポアサイズ 0.4 $\mu$ m、0.2 $\mu$ m、

0.1 $\mu$ m のポリカーボネート膜を通し整粒した。攪拌加圧式限外濾過器を用い、リポソーム外液を希釈しつつ濃縮を行った。濃縮後 0.22  $\mu$ m フィルター処理を行い、滅菌した。

#### (2): in vitro 機能評価

ヒト骨肉腫細胞 MG63 を 96well plate に 10000cells/well で培養し、翌日 MTx, liposome を投与した。Control、MTx、MTX 封入特殊 pH 応答性リポソーム、MTX 封入特殊 pH 非応答性リポソーム、MTX 未封入特殊 pH 非応答性リポソーム

24 時間後、細胞数を MTS assay(Promega)にて評価した。

#### (3): in vivo 機能評価

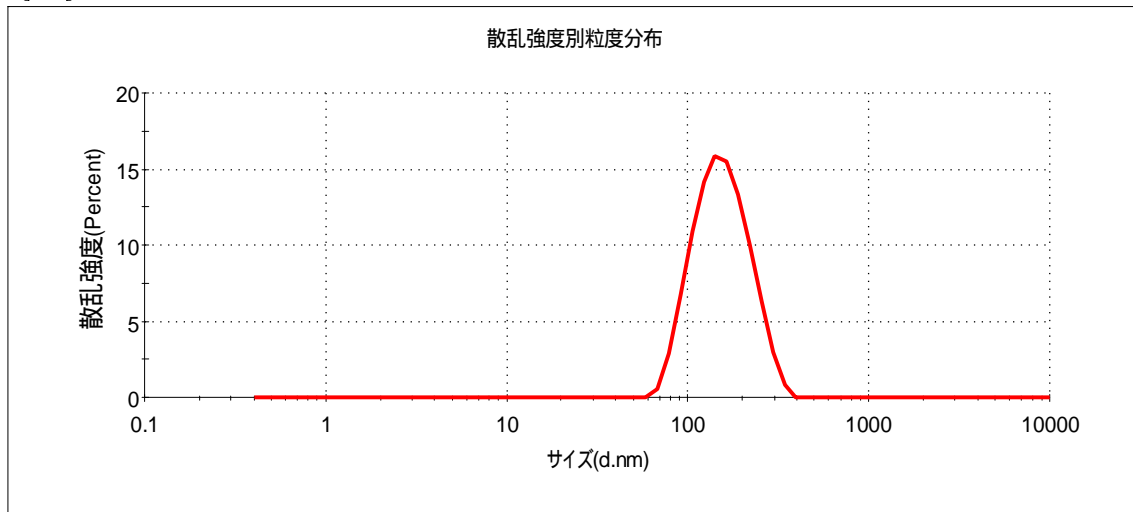
5 週齢メス nude マウスにヒト骨肉腫細胞 143B (300 万/200 $\mu$ L) を皮下注射し、3-4 週後に腫瘍サイズが直径 1-1.5cm になった個体を選択し、実験に使用した。投与リポソームは以下の 2 種とした。

1) pH 応答性-MTx liposome、2) pH 応答性-liposome、3) MTx

注射量は 1 匹あたり 200 $\mu$ L 投与とした。投与後、2 回/week で腫瘍サイズの評価を行うこととした。

## 4. 研究成果

### (1): リポソームの作成



### MTX 封入特殊 pH 応答性リポソーム

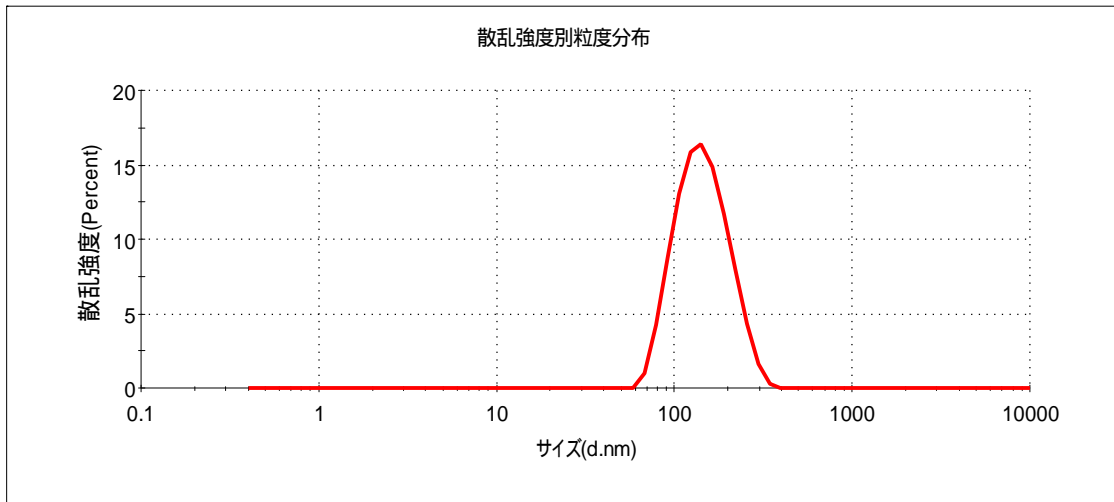
図 1. EPC/DSPE-PG8CH = 98/2 (mol 比)

平均粒子径 : 134 nm, PDI : 0.109,

ゼータ電位 : -50 mV

MTX 封入リポソームの粒度分布

脂質濃度 (mg/ml) : 59.30



### MTX 封入特殊 pH 非応答性リボソーム

図 2. EPC/DSPE-mPEG2000 = 98/2 (mol 比)

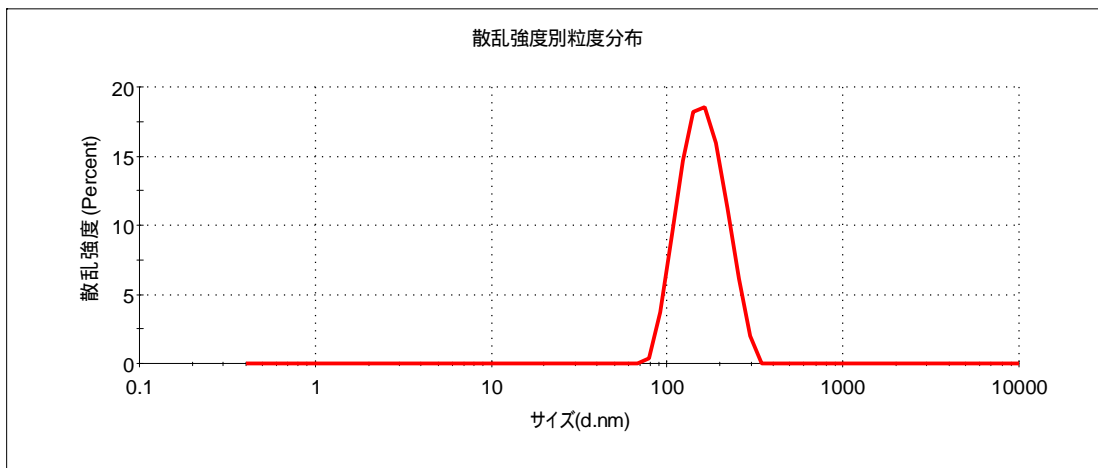
平均粒子径 : 144 nm, PDI : 0.098,

ゼータ電位 : -21 mV

MTX 封入リボソームの粒度分布

脂質濃度 (mg/ml) : 49.94

MTX 濃度 (mg/ml) : 4.60



### MTX 未封入特殊 pH 非応答性リボソーム

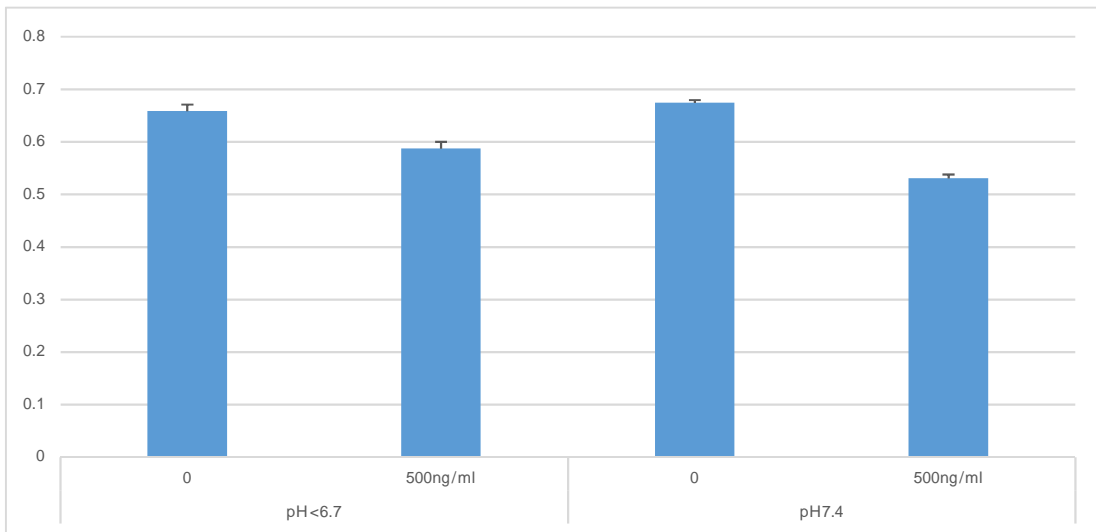
平均粒子径 : 152nm, PDI : 0.080,

ゼータ電位 : -21 mV

図 3. EPC/DSPE-mPEG2000 = 98/2 (mol 比) の MTX 未封入リボソームの粒度分布

脂質濃度 (mg/ml) : 49.94

( 2 ): in vitro 機能評価



MTx 封入特殊 pH 応答性リポソームのデータを示す。pH<6.7、pH7.4 の両者で MTx 量換算 500ng/ml で細胞数の減少が見られた。この濃度では、脂質による細胞障害もなかったため、MTx によるものと考えられた。pH7.4 では、リポソームからメディウム中への MTx の放出はみられないため、エンドサイトーシスによりリポソームごと MTx が取り込まれたためと考えられた。

### (3): in vivo 機能評価

	2 倍希釈	4 倍希釈	8 倍希釈	1 6 倍希釈
pH 応答性-MTx liposome	死亡 x2	死亡 x2	生存 x1、死亡 x1	生存 x2
pH 応答性- liposome	死 x2	生存 x1、死亡 x2	生存 x2	
MTx	生存			

数回の動物投与実験結果の集計を以下に示した。全て初回観察の投与 3 日後の結果である。この結果のように、pH 応答性 liposome は、MTx の有無にかかわらず、毒性を有している可能性が示唆されたため、毒性に関して、追加の検討を行った。

## 5. 結語

pH をターゲットとした drug delivery は、動脈硬化症による血流障害領域、外傷による阻血部位、筋肉トレーニング時の筋肉組織など、利用領域は大きい。しかし、今回作成した pH 応答性-liposome は、低 pH 領域への集積は望めるものの、毒性などの問題があり、in vivo への利用には課題が多い。生体への利用には更なる改良が必要である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okuno K, Matsubara T, Nakamura T, Iino T, Kakimoto T, Asanuma K, Matsumine A, Sudo A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Carbonic anhydrase IX enhances tumor cell proliferation and tumor progression in osteosarcoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Onco Targets Ther.	6. 最初と最後の頁 6879-6886
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/OTT.S177605	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 Nakamura T, Hagi T, Asanuma K, Sudo A.	4. 巻 4
2. 論文標題 Intra-articular synovial sarcoma in the ankle joint: A case report.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 464-466
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/mco.2018	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 Nakamura T, Kusuzaki K, Matsubara T, Murata H, Hagi T, Asanuma K, Sudo A.	4. 巻 23
2. 論文標題 Long-term clinical outcome in patients with high-grade soft tissue sarcoma who were treated with surgical adjuvant therapy using acridine orange after intra-lesional or marginal resection.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Photodiagnosis Photodyn Ther.	6. 最初と最後の頁 165-170
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pdpdt.2018	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 Hagi T, Nakamura T, Sugino Y, Matsubara T, Asanuma K, Sudo A.	4. 巻 38
2. 論文標題 Is FDG-PET/CT Useful for Diagnosing Pulmonary Metastasis in Patients with Soft Tissue Sarcoma?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 3635-3639
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.12638	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 Asanuma K, Nakamura T, Hagi T, Kita K, Sudo A.	4. 巻 5
2. 論文標題 Significance of soluble PD-L1 for malignant tumors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Translational Science.	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) 10.15761/JTS.1000286	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 Yoshida K, Akita N, Okamoto T, Asanuma K, Uchida A, Sudo A, Shimaoka M, Suzuki K, Hayashi T.	4. 巻 163
2. 論文標題 Activated protein C suppresses osteoclast differentiation via endothelial protein C receptor, protease-activated receptor-1, sphingosine 1-phosphate receptor, and apolipoprotein E receptor 2.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Thromb Res.	6. 最初と最後の頁 30-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2018.01.001	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 Matsuyama Y, Nakamura T, Hagi T, Asanuma K, Sudo A.	4. 巻 7
2. 論文標題 Subungual onychomycosis due to Aspergillus niger mimicking a glomus tumor: A case report.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomed Rep.	6. 最初と最後の頁 532-534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/br.2017.994.	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 Hagi T, Nakamura T, Iino T, Matsubara T, Asanuma K, Matsumine A, Sudo A.	4. 巻 7
2. 論文標題 The diagnostic and prognostic value of interleukin-6 in patients with soft tissue sarcomas.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 9640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-08781-6.	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 Nakamura T, Matsumine A, Matsubara T, Asanuma K, Yada Y, Hagi T, Sudo A.	4. 巻 12
2. 論文標題 Infiltrative tumor growth patterns on magnetic resonance imaging associated with systemic inflammation and oncological outcome in patients with high-grade soft-tissue sarcoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0181787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0181787. eCollection 2017.	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 Araki N, Chuman H, Matsunobu T, Tanaka K, Katagiri H, Kunisada T, Hiruma T, Hiraga H, Morioka H, Hatano H, Asanuma K, Nishida Y, Hiraoka K, Okamoto T, Abe S, Watanuki M, Morii T, Sugiura H, Yoshida Y, Ohno T, Outani H, Yokoyama K, Shimose S, Fukuda H, Iwamoto Y.	4. 巻 22
2. 論文標題 Factors associated with the decision of operative procedure for proximal femoral bone metastasis: Questionnaire survey to institutions participating the Bone and Soft Tissue Tumor Study Group of the Japan Clinical Oncology Group.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Orthop Sci.	6. 最初と最後の頁 938-945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2017.05.012.	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 Nishimura A, Ito N, Asanuma K, Akeda K, Ogura T, Sudo A.	4. 巻 28
2. 論文標題 Do exercise habits during middle age affect locomotive syndrome in old age?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 334-338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2017.1333670.	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 Nakamura T, Matsumine A, Takao M, Nakatsuka A, Matsubara T, Asanuma K, Sudo A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Impact of tumor volume doubling time on post-metastatic survival in bone or soft-tissue sarcoma patients treated with metastasectomy and/or radiofrequency ablation of the lung.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Onco Targets Ther.	6. 最初と最後の頁 559-564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/OTT.S121562. eCollection 2017.	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 Nakamura T, Matsumine A, Matsusaka M, Mizumoto K, Mori M, Yoshizaki T, Matsubara T, Asanuma K, Sudo A.	4. 巻 12
2. 論文標題 Analysis of pulmonary nodules in patients with high-grade soft tissue sarcomas.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0172148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0172148. eCollection 2017.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村 公一, 中村 知樹, 松原 孝夫, 浅沼 邦洋, 松峯 昭彦, 須藤 啓広	4. 巻 60
2. 論文標題 脱分化型脂肪肉腫のMRIと病理所見の検討	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 中部日本整形外科災害外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 689-690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11359/chubu.2017.689	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 真弓 徳大, 松峯 昭彦, 中村 知樹, 浅沼 邦洋, 松原 孝夫, 須藤 啓広, 内田 克典, 林 昭伸, 今井 裕, 白石 泰三, 村田 哲也	4. 巻 28
2. 論文標題 右側頭骨骨肉腫の1例	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 東海骨軟部腫瘍	6. 最初と最後の頁 33-34
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 南端 翔多, 直江 祐樹, 松峯 昭彦, 中村 知樹, 松原 孝夫, 浅沼 邦洋, 須藤 啓広	4. 巻 38回
2. 論文標題 左腸骨骨巨細胞腫の悪性転化に対して、腫瘍用人工骨頭を用いたhip transposition法で再建を行った一例	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 国立大学リハビリテーション療法士学術大会誌	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 Asanuma Kunihiro, Nakamura Tomoki, Hayashi Akinobu, Okamoto Takayuki, Iino Takahiro, Asanuma Yumiko, Hagi Tomohito, Kita Kouji, Nakamura Kouichi, Sudo Akihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Soluble programmed death-ligand 1 rather than PD-L1 on tumor cells effectively predicts metastasis and prognosis in soft tissue sarcomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-65895-0	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 Asanuma Kunihiro, Nakamura Tomoki, Asanuma Yumiko, Kakimoto Takuya, Yada Yuki, Hagi Tomohito, Kita Kouji, Matsumine Akihiko, Sudo Akihiro	4. 巻 26
2. 論文標題 Serum thrombomodulin as a metastatic and prognostic marker in soft tissue sarcomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Biomarkers	6. 最初と最後の頁 163 ~ 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/CEB-182075	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 Asanuma Kunihiro, Yoshimura, Nakamura Tomoki, Hagi Tomohito, Kita Kouji, Sudo Akihiro	4. 巻 2019
2. 論文標題 Treatment strategy for malignant bone soft tissue tumor by ph-reactive liposome based on new concept	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Impact	6. 最初と最後の頁 22 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.21820/23987073.2019.4.22">https://doi.org/10.21820/23987073.2019.4.22</a>	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計37件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Asanuma K, Nakamura T, Hagi T, Kita K, Sudo A
2. 発表標題 Soluble Pd-L1 in Patients with Soft Tissue Tumors
3. 学会等名 The CTOS 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅沼邦洋、松峯昭彦、柿本拓也、中村知樹、萩 智仁、浅沼由美子、須藤啓広
2. 発表標題 軟部腫瘍における免疫関連タンパクの発現
3. 学会等名 第91回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅沼邦洋、中村知樹、萩 智仁、須藤啓広
2. 発表標題 軟部腫瘍における血中soluble PD-L1 抗原の解析
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 浅沼邦洋、中村知樹、萩 智仁、浅沼由美子、須藤啓広
2. 発表標題 悪性軟部腫瘍の初回再発に関わる因子の検討
3. 学会等名 第91回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅沼邦洋、中村知樹、萩 智仁、須藤啓広
2. 発表標題 骨肉腫に対する2 剤併用療法の検討
3. 学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Asanuma K, Nakamura T, Iino T, Hagi T, Asanuma Y, Tsujii M, Hasegawa M, Yoshida T, Sudo A
2 . 発表標題 Tenascin C Expression in High Grade Soft Tissue Sarcomas
3 . 学会等名 Orthopaedic Research Society(ORS) 2018 Annual Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 ada Y, Asanuma K, Kita K, Hagi T, Nakamura T, Sudo A,
2 . 発表標題 Screening of Synergistic Reagent with Pazopanib Against Osteosarcoma Using Compound Library.
3 . 学会等名 The CTOS 2018 Annual Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Nakamura T, Kusuzaki K, Asanuma K, Hagi T, Kita K, Murata H, Matsubara T, Sudo A
2 . 発表標題 Surgical Adjuvant Therapy Using Acridine Orange after Intra-Lesional or Marginal Resection in Patients with High-Grade Soft Tissue Sarcoma
3 . 学会等名 The CTOS 2018 Annual Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Nakamura T, Kawai A, Hagi T, Kita K, Asanuma K, Sudo A
2 . 発表標題 Clinical Outcome in Patients with Soft Tissue Sarcoma Who Received Additional Excision after Unplanned Excision: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan
3 . 学会等名 The CTOS 2018 Annual Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Hag T, Nakamura T, Kita K, Asanuma K, Sudo A
2 . 発表標題 The Prognostic Value of Interleukin-6 in Patients with Soft Tissue Sarcoma
3 . 学会等名 The CTOS 2018 Annual Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Hagi T, Nakamura T, Iino T, Asanuma K, Matsumine A, Sudo A
2 . 発表標題 The Value of Pretreatment Serum Interleukin-6 in Patients With Soft Tissue Sarcomas
3 . 学会等名 Orthopaedic Research Society(ORS) 2018 Annual Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Asanuma K, Nakamura T, Iino T, Hagi T, Asanuma Y, Tsujii M, Hasegawa M, Yoshida T, Sudo A
2 . 発表標題 Tenascin C Expression in High Grade Soft Tissue Sarcomas
3 . 学会等名 Orthopaedic Research Society 2018 Annual Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Hagi T, Nakamura T, Iino T, Asanuma K, Matsumine A, Sudo A
2 . 発表標題 The Value of Pretreatment Serum Interleukin-6 in Patients with Soft Tissue Sarcomas
3 . 学会等名 Orthopaedic Research Society 2018 Annual Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Nakamura T, Matsumine A, Hagi T, Yada Y, Matsubara T, Asanuma K, Sudo A
2 . 発表標題 Infiltrative Tumor Patterns on MRI May Be Associated with Systemic Inflammation in Patients with High-grade Soft-tissue Sarcoma
3 . 学会等名 The 19th International Society of Limb Salvage General Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Asanuma K, Matsumine A, Matsubara T, Nakamura T, Yada Y, Hagi T, Sudo A
2 . 発表標題 Clinical Evaluation of High Grade Soft Tissue Sarcoma Based on Primary Tumor Doubling Time
3 . 学会等名 The 19th International Society of Limb Salvage General Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Yada Y, Oi T, Matsubara T, Asanuma K, Matsumine A, Sudo A
2 . 発表標題 Clinical Outcome of Reconstruction Using Free Musculocutaneous Flap of Latissimus Dorsi after Resection of Soft Tissue Sarcoma
3 . 学会等名 The 19th International Society of Limb Salvage General Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Yada Y, Asanuma K, Hagi T, Nakamura T, Matsubara T, Matsumine A, Sudo A
2 . 発表標題 Screening of Synergistic Reagent with Pazopanib Against Osteosaroma Using Compound Library
3 . 学会等名 Orthopaedic Research Society 2017 Annual Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 Yada Y, Asanuma K, Hagi T, Nakamura T, Matsubara T, Matsumine A, Sudo A
2. 発表標題 Screening of Synergistic Reagent with Pazopanib Against Osteosaroma Using Compound Library
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society 2017 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浅沼邦洋
2. 発表標題 軟部腫瘍に対するcryoablationの画像評価と病理組織評価
3. 学会等名 第1回日本サルコーマ治療研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢田祐樹、浅沼邦洋、萩 智仁、中村知樹、松原孝夫、松峯昭彦、須藤啓広
2. 発表標題 骨肉腫に対するpazopanib, crizotinib併用とその責任分子
3. 学会等名 第32回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 萩 智仁、中村知樹、飯野隆大、松原孝夫、浅沼邦洋、松峯昭彦、須藤啓広
2. 発表標題 悪性軟部腫瘍における血清interleukin-6の診断および予後予測因子としての有用性
3. 学会等名 第32回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村知樹、萩 智仁、浅沼邦洋、須藤啓広
2. 発表標題 進行期軟部肉腫に対してエリブリンで加療を行った症例検討
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 萩 智仁、中村知樹、浅沼邦洋、須藤啓広
2. 発表標題 当科におけるAYA(adolescent and young adult)世代の悪性軟部腫瘍の治療成績
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村公一、中村知樹、浅沼邦洋、松原孝夫、松峯昭彦、須藤啓広
2. 発表標題 脱分化型脂肪肉腫のMRIの病理所見の検討
3. 学会等名 第128回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 萩 智仁、中村知樹、辻井雅也、松原孝夫、浅沼邦洋、須藤啓広
2. 発表標題 悪性軟部腫瘍切除後に深部感染を認め、全外側大腿筋弁を用いて加療を行った1例
3. 学会等名 第128回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 西村明展、伊東直也、明田浩司、浅沼邦洋、加藤 公、須藤啓広
2. 発表標題 運動器疾患・腰痛・膝痛は口コモ度に影響を与えるか？ 旧宮川村コホート研究より
3. 学会等名 第128回中部日本整形外科学会災害外科学会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西村明展、伊東直也、松峯昭彦、長谷川正裕、若林弘樹、明田浩司、浅沼邦洋、松原孝夫、中村知樹、加藤 公、須藤啓広
2. 発表標題 外反母趾と運動機能・腰痛・膝痛の関係 旧宮川村コホート研究より
3. 学会等名 第90回日本整形外科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊東直也、西村明展、松峯昭彦、長谷川正裕、若林弘樹、明田浩司、浅沼邦洋、辻井雅也、松原孝夫、中村知樹、須藤啓広
2. 発表標題 変形性膝関節症における大腿四頭筋筋力と痛み、身体機能の関連について 旧宮川村コホート研究より
3. 学会等名 第90回日本整形外科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村知樹、松峯昭彦、萩 智仁、矢田祐樹、松原孝夫、浅沼邦洋、須藤啓広
2. 発表標題 軟部肉腫における造影MRIの腫瘍浸潤像と炎症性マーカーとの関連
3. 学会等名 第90回日本整形外科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 萩 智仁、中村知樹、辻井雅也、矢田祐樹、松原孝夫、浅沼邦洋、松峯昭彦、須藤啓広
2. 発表標題 悪性軟部腫瘍切除後に遊離広背筋皮弁を用いて再建を行った治療成績
3. 学会等名 第90回日本整形外科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村公一、中村知樹、松峯昭彦、松原孝夫、浅沼邦洋、須藤啓広
2. 発表標題 当科における粘液型脂肪肉腫の治療成績
3. 学会等名 第90回日本整形外科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 萩 智仁、中村知樹、松原孝夫、浅沼邦洋、松峯昭彦、矢田祐樹、須藤啓広
2. 発表標題 下肢長管骨骨肉腫5年以上生存例の検討
3. 学会等名 第50回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村知樹、浅沼邦洋、萩 智仁、須藤啓広
2. 発表標題 ラジオ波焼灼術を行った悪性骨軟部腫瘍肺転移症例の治療成績
3. 学会等名 第129回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浅沼邦洋、中村知樹、萩 智仁、須藤啓広
2. 発表標題 後腹膜腔に発生した悪性軟部腫瘍の成績
3. 学会等名 第129回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 萩 智仁、中村知樹、松原孝夫、浅沼邦洋、松峯昭彦、須藤啓広
2. 発表標題 悪性軟部腫瘍患者の転移性肺腫瘍に対するFDG-PET/CTの有用性
3. 学会等名 第129回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松波山水、中村知樹、辻井雅也、浅沼邦洋、須藤啓広
2. 発表標題 中指に発生したNeurothekeomaの一例
3. 学会等名 第129回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村公一、中村知樹、萩 智仁、松原孝夫、浅沼邦洋、須藤啓広
2. 発表標題 内転筋群に発生した軟部腫瘍の治療成績
3. 学会等名 第129回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会
4. 発表年 2017年

〔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	吉村 哲郎  (Yoshimura Tetsuro)  (30035472)	三重大学・工学研究科・特任教授(研究担当)    (14101)	