

私のライフワーク：悪性骨・軟部腫瘍への挑戦

岩本，幸英
九州大学大学院医学研究院整形外科

<https://doi.org/10.15017/1661068>

出版情報：福岡醫學雑誌. 107 (2), pp.19-26, 2016-02-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



総 説

私のライフワーク：悪性骨・軟部腫瘍への挑戦

九州大学大学院医学研究院 整形外科

岩 本 幸 英

はじめに

1996年から、足かけ20年にわたる九州大学整形外科教授職を全うし、2016年3月末をもって定年退職することになった。定年退職にあたり、本誌から総説の依頼を受けた。整形外科の守備範囲は広範にわたるので、教授在職中は、専門の骨軟部腫瘍だけでなく、広範な整形外科の分野のすべてを充実させる方針で教室運営に望んだが、本稿ではライフワークである骨軟部腫瘍に絞り、エピソードを交えつつ業績の一端を紹介する。

1. なぜ私は九大整形外科に入局したか？

ほとんどの医学生がそうであるように、最終学年の6年生の頃、私は進路について迷っていた。胸部外科医であった父（岩本吉雄、九大医学部昭和20年卒）から、将来どの診療科に進むつもりかと聞かれたので、「迷ってはいるが、最も興味があるのは、守備範囲が広範で機能再建が主要な仕事である整形外科だ」と答えた。すると父は九大医学部の学生時代に使った教科書である「神中整形外科学」の学生向け廉価版を私に見せ、「これは、整形外科のバイブルと呼ばれている有名な教科書だ。私は学生時代にこの教科書の著者である神中先生（九大整形外科第2代教授・神中正一教授）の講義を聞いたが、大変素晴らしく、感動した。整形外科を選択するのであれば是非九大整形外科へ入局するのがよい」と私に説いた。私は、この父の意見に心を動かされ、当時第4代西尾篤人教授が主宰しておられた九大整形外科への入局を決めた。後年、私は九大整形外科第6代教授に就任し、自分の手で、二度にわたり名著「神中整形外科学」の改訂を行う機会を得た¹⁾²⁾。自分の入局の決め手となった名著の改訂に携わったことを、大変光栄に思っており、これから百年後も、教室の後輩がこの伝統の教科書を守り続けてくれることを願っている。

2. 私はなぜ、骨軟部腫瘍の道に進んだか？

九大病院および九州労災病院における3年間の整形外科研修を終えた時点で、西尾篤人教授から大学院進学を勧められた。西尾先生は私に、「整形外科の中で最も進歩しつつあるのは骨肉腫の治療である。君も基礎の大学院に行って腫瘍の研究を行い、卒業後はその財産を教室に持ち帰り、後輩を指導するように」と言われた。当時は、日本でも高用量メソトレキサート療法をはじめとする化学療法の普及により、骨肉腫の生命予後に改善の兆しが見えつつあり、また新しく発売される制がん剤シスプラチンに期待が寄せられている時期であった。私はこれからは化学療法の時代だと考え、癌化学療法の基礎研究をしておられた九大癌研究施設（現在の生体防御医学研究所）の馬場恒男教授の門を叩いた。

Yukihide IWAMOTO
Professor and Chairman, Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan
Tel : +81-92-642-5488 Fax : +81-92-642-5507

3. 癌化学療法の基礎研究：制がん剤シスプラチンと中和剤 sodium thiosulfate (STS) を用いた Two-route chemotherapy (TRC)

馬場先生の研究室では、研究の一環として、抗がん剤の副作用を軽減する薬剤の探索が行われており、抗がん剤シスプラチンの毒性が、sodium thiosulfate (STS) により中和されることを発見していた。STS は血中でシスプラチンに直接結合して中和し、制がん活性を失わせてしまうので、シスプラチンを腫瘍局所に投与することにより制がん剤濃度を上げ、全身に漏れて副作用を引き起こすシスプラチンを全身投与した STS で中和するという方法が取られた (Two-route chemotherapy: TRC)。私は、整形外科における臨床応用を目指し、ラットの後肢に移植した腫瘍に対し、シスプラチンを動脈内投与し、STS を全身投与する実験モデルで、抗腫瘍効果と副作用を検討した。後肢腫瘍モデルにおいて、TRC では副作用軽減のために、同じ毒性で4倍ものシスプラチンが投与できたため、全身投与に比べて遥かに優れた抗腫瘍効果をあげることができた³⁾。後肢腫瘍モデル以外では、シスプラチン腹腔内投与、STS 全身投与の癌性腹膜炎モデル⁴⁾、シスプラチン Upper-hemibody infusion、STS 全身投与の肺転移モデル⁵⁾でも TRC の有効性を証明した。他にも、シスプラチンのバイオアッセイ法の確立⁶⁾、チオプロニンによる制癌剤ネオカルチノスタチンの毒性軽減⁷⁾という世界初の知見を発信することができた。これらの研究成果により、大学院4年時に異例の若さで日本癌学会シンポジストに選出していただいた。その後、シスプラチンと STS を用いた Two-route chemotherapy は、骨肉腫を含めたさまざまな悪性腫瘍に臨床応用された。しかしながら、副作用軽減効果は確認されたものの、手間がかかることや、遠隔転移に対する効果は期待できないことが理由で、残念ながら高用量メソトレキサート療法のように普及することはなかった。しかし、大学院時代の基礎研究が実際に臨床応用されたということは、極めて貴重な体験であった。

4. 癌の浸潤・転移の基礎研究：Matrigel Invasion Assay の開発

大学院終了の頃、骨軟部肉腫患者の死因がほとんど肺転移である以上、転移が骨軟部腫瘍領域における永遠の研究テーマではないか、と考えるようになった。癌の血行性転移のメカニズムは以下の通りである。がん細胞は、原発巣から遊離した後、間質内を移動し、血管内皮細胞下の強固なバリアーである基底膜を、MMP (Matrix Metalloproteinase) などの酵素により破壊して、血管内に侵入する。血管内に入ったがん細胞は血流のメカニカルストレスや免疫細胞の攻撃により、ほとんどが死滅するが、ごく一部が生き残って、転移の標的臓器の毛細血管に接着し、再度、基底膜を浸潤して、標的臓器に侵入する。標的臓器内で、VEGF などの血管新生促進因子を分泌し、既存の血管から新生血管が腫瘍内に呼び込まれると、増殖因子や酸素が豊富に供給されるようになり、腫瘍は一気に増殖し、患者さんを死に至らしめる。当時、ほとんどのがんの転移の研究は、がん細胞自身を対象とした研究に終始していたが、私はがん細胞と宿主の組織との相互関係が重要ではないかと考えた。また、以上の一連の転移のプロセスの中で、特に基底膜浸潤のプロセスに興味を持った。以上の理由から、基底膜浸潤の必要性を唱えはじめていた NIH の George Martin 博士の研究室に留学した。基底膜浸潤の重要性は、今では常識となっているが、当時はまったく新しい考え方であった。しかし、留学してみると、基底膜浸潤の適切なアッセイがなかった。当時存在した唯一のアッセイは、基底膜成分を豊富に含んでいるヒト羊膜を用いる human amnion invasion assay であった。しかし、実際に実験を行ってみると、準備に手間がかかる上に、結果に全く再現性がなく、とても使える代物ではなかった。ちょうどその頃、同じ研究室にいた Hynda Kleinman 博士が、基底膜成分が豊富なマウスの EHS tumor から、ゲル状の抽出物を作成することに成功し、Matrigel と名付けた⁸⁾。そこで、この Matrigel を用いた in vitro invasion assay を開発した⁹⁾¹⁰⁾ (図1)。このアッセイは、現在、Matrigel invasion assay と呼ばれ、世界で最もポピュラーな癌細胞の浸潤能のアッセイになっている。本アッセイ開発の功績が認められ、昭和62年に米国で Doerenkemp-Zbingen Foundation Scientific Award を受賞した。さらにこのアッセイを用い、留学中、および帰国後の九大整形外科研究室で、骨軟部肉腫を含む悪性腫瘍の転移のメカニズムを明らかにした^{11)~13)}。また、癌細胞の基底膜への接着、酵素的破壊、

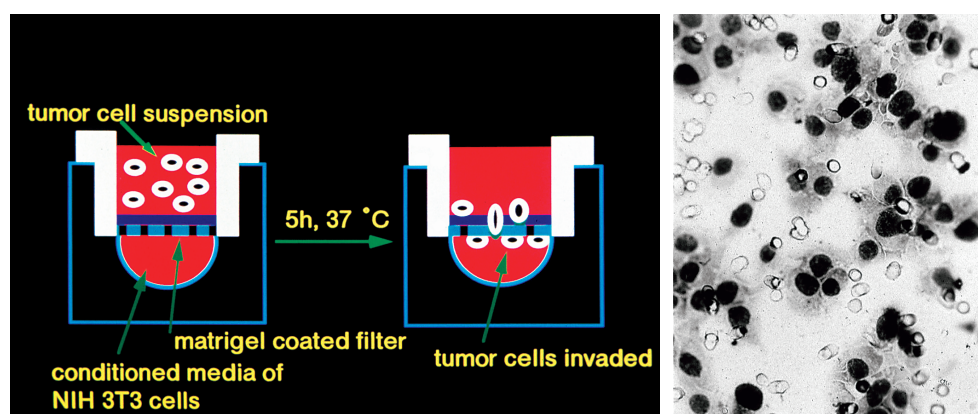


図1 Matrigel Invasion Assay

Boyden chamber に、Matrigel をコートした有孔フィルターを設置し、chamber の上室に癌細胞浮遊液、下室に NIH3T3 cell の conditioned medium を入れ、37℃で5時間 incubate する。5時間後、フィルターを取り出し、フィルター上面に残った細胞は拭き取り、Matrigel を浸潤・貫通し、フィルターの孔を通り抜けてフィルター下面に到達した細胞のみを HE 染色し、顕微鏡でカウントすることにより、基底膜浸潤能を定量化する。左はアッセイの模式図、右は浸潤し、フィルターの下面に到達したヒト線維肉腫細胞 (HT1080 cell)。

運動を阻害することにより、癌細胞の浸潤・転移を抑制できることを明らかにした^{14)~20)}。本アッセイを用いた研究成果は、現在、日本でも日本癌学会や日整会骨・軟部腫瘍学術集会などで毎年、数多く発表されており、また九大内の多数の研究室で広く用いられている。

5. Ewing 肉腫の発がん機構の解明と分子標的治療の開発

Ewing 肉腫は、小児に好発し、悪性骨・軟部腫瘍の中で最も生命予後不良である。有効な化学療法がなかった 1970 年代以前の生存率は 10% 程度と悲惨なものであった。その後、多剤併用化学療法の進歩により、5 年生存率は約 50~60% へと改善されてきたが、転移例、早期再発例などハイリスク症例や化学療法に抵抗性を示す症例はほとんど救命できず未だ予後不良である。われわれは Ewing 肉腫患者の救命に全力を注ぐ臨床の経験から、これら予後不良の Ewing 肉腫症例に対しては、従来の治療とは機序の異なる新しい治療法の開発が急務であると感じるようになった。このような背景をもとに、Ewing 肉腫の発がん機構解明とその結果に基づく分子標的治療開発に関する研究を行った²¹⁾。

Ewing 肉腫の発がんの原因として、染色体転座 $t(11;22)(q24;q12)$ の結果生じる融合遺伝子 EWS-Flil が、細胞周期の G1/S 期移行に関わる正の制御因子 Cyclin D1, Cyclin E の発現を増強、負の制御因子 p21, p27 の発現を抑制することにより、癌抑制遺伝子 RB の機能を阻害し、細胞周期を高回転に維持していることが明らかになった (図 2)。さらに詳細な検討を行い、以下のような発がん機構と分子標的治療の可能性が見いだされた。(1) EWS-Flil の遺伝子発現を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチド (以下アンチセンス) により Ewing 肉腫細胞の増殖抑制が可能であり、RNA 干渉法を用いればアンチセンスよりもさらに優れた増殖抑制効果を得ることができる^{22)~24)}。(2) EWS-Flil は、p21 遺伝子のプロモーター領域に存在する 2 カ所の Ets 結合配列を認識、結合し、p300 のヒストンアセチル基添加酵素活性 (HAT 活性) を阻害することにより、p21 遺伝子発現を直接抑制する。種々のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (histone deacetylase inhibitor, 以下 HDACI) を用いてヒストンアセチル化を回復させたところ、p21 遺伝子発現が増強され、Ewing 肉腫細胞にアポトーシスを誘導し、増殖が抑制された^{24)~26)}。(3) EWS-Flil は、転写レベルではなくユビキチン・プロテオソーム経路を活性化させ、p27 の分解を促進している。また、臨床サンプルを用いた検討でも p27 発現のない症例は生命予後不良であった。そこで、p27 発現アデノウイルスベクターや、プロテオソーム阻害剤であるボルテゾミブを Ewing 肉腫細胞に作用させたところ、p27 発現が誘導され、増殖が抑制された²⁷⁾。(4) EWS-Flil によって Cyclin E の発現が増強

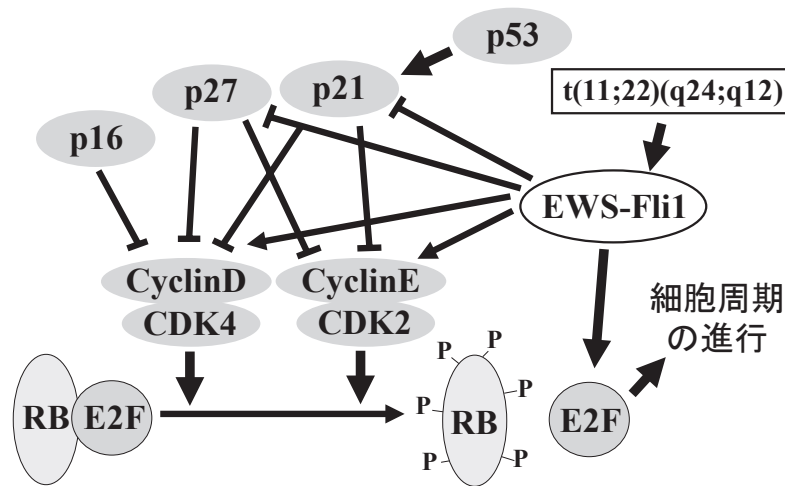


図2 Ewing肉腫の発がん機構

Ewing肉腫においては、染色体転座 $t(11;22)(q24;q12)$ の結果生じる融合遺伝子 EWS-Fli1 が、G1/S 期移行における細胞周期制御を破綻させることが発がんの原因になっている。正常細胞の G1/S 期移行に際しては、Cyclin D および Cyclin E が、CDK4 および CDK2 とそれぞれ複合体を形成し、RB 蛋白をリン酸化することで RB の機能を抑制する。その結果、RB がトラップして不活化していた転写因子 E2F1 が遊離し、フリーとなった E2F1 が S 期進行に必要な遺伝子群を発現させることで細胞周期が回転する。CKI である p21 や p27 は、Cyclin-CDK 複合体の活性を阻害することで、RB のリン酸化を抑制し細胞周期の進行を停止させる働きがあり、細胞に異常が起こった場合のブレーキの役目を果たす。EWS-Fli1 は Cyclin D および Cyclin E を発現増強させ、p21 および p27 を抑制することで、細胞周期を常に高回転させ、Ewing 肉腫の無限の増殖を惹起している。以上の発がん機構の解明に基づき、EWS-Fli1 の遺伝子発現抑制、p21、p27 の発現増強、Cyclin E の活性阻害、E2F1 の発現抑制により、Ewing 肉腫の増殖抑制が可能な事を明らかにし、分子標的治療の可能性を示した（本文参照）。

されるが、これは、EWS-Fli1 が Cyclin E 遺伝子プロモーター上にある Sp1 および E2F 結合配列を介し、間接的に Cyclin E の転写を活性化させるためである。Cyclin E を直接阻害する薬剤は現存しないので、Cyclin E と結合して細胞周期を進行させる Cyclin dependent kinase の活性阻害剤（Flavopiridol）を用いて Cyclin E の活性を間接的に阻害したところ、Ewing 肉腫細胞の増殖が抑制された²⁸⁾。(5) 癌抑制遺伝子 p53 により p21 の転写が活性化され細胞周期が停止するチェックポイント機構が報告されている。われわれの検討結果から、Ewing 肉腫においては EWS-Fli1 が p53 と直接結合し、このチェックポイント機構を破綻させると考えられた。しかし、p53 のもう一つの重要な機能であるアポトーシス誘導に関しては、下流にあるアポトーシス関連遺伝子の発現に変化が見られなかった。一方、RNA 干渉法による EWS-Fli1 のノックダウンではアポトーシス誘導は認められず細胞老化の誘導が確認された。Ewing 肉腫の発がん機構として、細胞老化の回避があることを示唆する新知見であり、今後の分子標的治療開発を考える上でも興味深い²⁴⁾。

以上のように、われわれの研究結果から Ewing 肉腫の発がん機構が明らかになり、分子標的治療薬の候補物質が次々に明らかになった。今後さらに研究が進み、将来の治療成績改善につながることを願っている。

6. 基礎と臨床の融合：基礎と臨床で同一テーマを選ぶことが望ましい

臨床医の研究の究極の目的は疾患の診断と治療の進歩である。研究テーマの策定は、解決すべき問題かを考え、ターゲットを定めたら、道は遠くとも粘り強く研究を継続すべきである。基礎研究と臨床研究の

テーマは同一であることが望ましい。そうすれば、臨床の疑問を基礎研究で明らかにし、基礎研究で得られた成果を臨床に還元することができる。私の場合は、基礎研究で制がん剤、浸潤・転移、発がん機構の解析と分子標的治療の開発に向けた研究を行った。基礎研究の経験は、必ずしもすべてが臨床に直結したとはいえないが、私が臨床の現場で悪性骨・軟部腫瘍の診療を行うとき、いつも基礎研究の経験が頭の中を去来し、臨床的な判断のヒントを与えてくれる。

7. 悪性骨軟部腫瘍の全国多施設共同研究：標準治療の確立を目指して

稀少癌である骨軟部腫瘍の領域では、個々の施設における症例数は限定されるので、エビデンス構築のためには全国多施設共同研究が不可欠である。以上のような考えのもとに、全国の整形外科施設に呼びかけ、悪性骨軟部腫瘍の多施設共同研究の体制を確立した。

骨肉腫の化学療法

原発性悪性骨腫瘍のなかで最も発生頻度が高い骨肉腫に対し、わが国に系統的化学療法が導入される1970年代以前は、全例切断術のみが行われたが、ほとんどが肺転移のために死亡し、5年生存率は15%以下であった。その後、欧米で開発されたプロトコルを用いた化学療法の導入により、わが国でも骨肉腫の生命予後がしだいに改善され、手術も切断術に代わり患肢温存手術が行われるようになった。しかし、わが国独自のエビデンスは存在しないに等しかった。そこでわが国初の骨肉腫に対する多施設共同研究NECO95Jが行われた。このプロトコルでは、まず高用量メソトレキサート、アドリアマイシン、シスプラチンの3剤を用いた術前化学療法を行い、手術の摘出標本における腫瘍の壊死率が90%以上であれば術前化学療法有効と判定し同じ3剤で術後化学療法を行う、90%以下であれば無効と判断し術前の3剤に加えイホスファミドを投与するという方針を取った。その結果、5年無病生存率76.2%、5年全生存率82.5%という世界有数の好成績がえられた。また、全体の82%という高い比率で患肢温存手術が行われていた。しかも、腫瘍切除術において至適切除縁が高率（97%）に遵守されたので、96%の症例で局所再発が発生せず、すぐれた局所制御率が確認された²⁹⁾。以上の結果により、わが国の整形外科医による患肢温存手術と多剤併用全身化学療法の組み合わせを用いた治療の有用性が証明された。現在、わが国の骨肉腫に対する治療では、このNECO95Jを用いた治療法が最も広く用いられている。わが国における骨肉腫の治療成績の変遷を振り返ってみると、1970年以前、全例切断、生存率15%以下という悲惨な成績であったが、40年後の現在、80%以上で患肢温存可能で、70%以上を救命という時代を迎えており、まさに隔世の感がある（図3）。将来の骨肉腫の患者さんには、現在よりも更にすぐれた治療成績をお届けできるよう、引き続き治療開発に向けた努力を続けていく必要がある。

軟部肉腫の化学療法

筋肉などの軟部組織に発生する悪性軟部腫瘍（軟部肉腫）は、腫瘍細胞の形態から、円形細胞肉腫（横紋筋肉腫など）と非円形細胞肉腫（脂肪肉腫、滑膜肉腫、平滑筋肉腫など）に分けられる。前者と異なり、後者では化学療法のエビデンスが確立されておらず、根治的切除（広範切除）のみが基本治療戦略である。しかし、高悪性度非円形細胞軟部肉腫の手術単独での10年生存率は約35%（5年生存率は約50%）と予後不良であり、化学療法の確立が望まれていた。そこで、日本最大の臨床研究グループであるJapan Clinical Oncology Group（JCOG）の中に、骨軟部腫瘍の全国多施設共同研究グループを立ち上げ、全国多施設共同研究を行った。イホスファミド、アドリアマイシンを用いた高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する術前・術後補助化学療法の多施設共同第II相臨床試験の結果は、5年無増悪生存割合65%、5年全生存割合83%という好成績であり、化学療法による生命予後改善効果が示された³⁰⁾。現時点では、われわれが提唱した手術およびイホスファミド、アドリアマイシン併用補助化学療法（AI療法）による治療が、わが国における高悪性度非円形細胞軟部肉腫の標準治療とみなされている。更なる治療成績の改善を目指して、最近、AI療法を標準治療、新規薬剤の組み合わせを試験治療とする第3相試験を開始した。

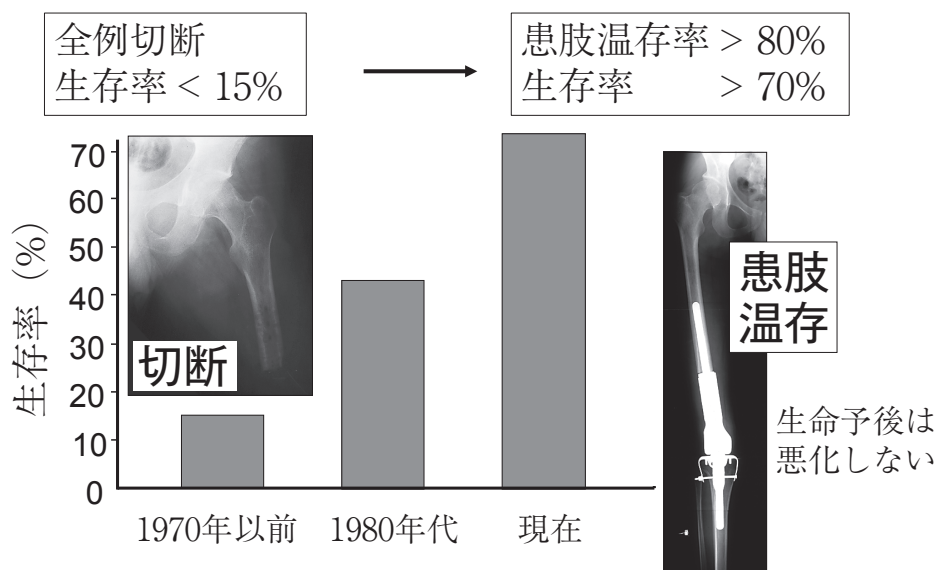


図3 わが国における骨肉腫の治療成績の変遷
わが国に系統的化学療法が導入される以前は、全例で患肢を切断したにも関わらず、ほとんどの患者が肺転移のために死亡し、5年生存率は15%程度に過ぎなかった。しかし、現在では、手術法と化学療法の発達により、患肢温存率80%以上、5年生存率70%以上にまで治療成績が改善されている。患肢温存を行っても、切断術を行った場合に比べ生命予後が悪化しないことも証明されている。

8. 定年退職後のプラン

以上述べたように、私は一貫して悪性骨・軟部腫瘍の基礎的、臨床的研究に携わってきた。九大を定年退職後、4月から北九州市の九州労災病院に院長として赴任することが決まっている。北九州市は、骨軟部腫瘍の専門家が少なく、患者さんが困っているので、九州労災病院に骨軟部腫瘍外科を立ち上げた。今後も悪性骨軟部腫瘍患者の診療に関わっていく予定である。

参 考 文 献

- 1) 神中整形外科学 改訂22版 上巻・下巻, 岩本幸英・編, 杉岡洋一・監, 南山堂, 東京: 2004年
- 2) 神中整形外科学 改訂23版 上巻・下巻, 岩本幸英・編, 南山堂, 東京: 2013年
- 3) Iwamoto Y: "Two-route chemotherapy" using high-dose intra-arterial cis-diamminedichloroplatinum (II) and systemic sodium thiosulfate, its antidote, for rat limb tumor. J Jpn Orthop Association, 59: 865-871, 1985.
- 4) Iwamoto Y, Kawano T, Uozumi J, Aoki K and Baba T: "Two-route chemotherapy" using high-dose ip cisplatin and iv sodium thiosulfate, its antidote, for peritoneally disseminated cancer in mice Cancer Treat Rep, 68: 1367-1373, 1984.
- 5) Iwamoto Y, Aoki K, Kawano T and Baba T: Upper hemibody infusion of cis-diamminedichloroplatinum (II) followed by systemic antidote, sodium thiosulfate, for lung metastasis in rats. Clin Exp Metastasis, 2: 261-270, 1984.
- 6) Iwamoto Y, Kawano T, Ishizawa M, Aoki K, Kuroiwa T and Baba T: Inactivation of cis-diamminedichloroplatinum (II) in blood and protection of its toxicity by sodium thiosulfate in rabbits. Cancer Chemother Pharmacol, 15: 228-232, 1985.
- 7) Iwamoto Y, Kuroiwa T, Aoki K and Baba T: "Two-route chemotherapy" using high-dose intra-arterial neocarzinostatin and systemic tiopronin, its antidote, for rat limb tumor. Cancer Chemother Pharmacol, 17: 247-250, 1986.
- 8) Kleinman. H. K, Graf. J, Iwamoto Y, Kitten. G. T, Ogle. R. C, Sasaki M, Yamada Y, Martin. G. R and Luckenbill-Edwards. L: Role of basement membranes in cell differentiation Ann. NY. Acad. Sci, 513: 134-145, 1987.

- 9] Iwamoto Y, Robey. F. A, Graf. J, Sasaki M, Kleinman. H. K, Yamada Y and Martin. G. R : YIGSR, a synthetic laminin pentapeptide, inhibits experimental metastasis formation *Science*, 238 : 1132-1134, 1987.
- 10] Albini A, Iwamoto Y, Kleinman.H.K, Martin.G.R, Aaronson.S.A, Kozlowski.J.M and McEwan.R.N : A rapid in vitro assay for quantitating the invasive potential of tumor cells. *Cancer Res*, 47 : 3239-3245, 1987.
- 11) Iwamoto Y, Tanaka K, Okuyama K, Sugioka Y and Taniguchi S : In vitro assay of the invasive potential of malignant bone and soft tissue tumours through basement membranes. *Int Orthop (SICOT)*, 18 : 240-247, 1994.
- 12) Hanada M, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Sakimura R, Matsunobu T, Li X, Okada T, Nakamura T, Takasaki M and Iwamoto Y : Focal adhesion kinase is activated in invading fibrosarcoma cells and regulates metastasis. *Clin Exp Metastasis*, 22 : 485-494, 2005.
- 13) Kamura S, Matsumoto Y, Fukushi J, Fujiwara T, Iida K, Okada Y and Iwamoto Y : Basic fibroblast growth factor in the bone microenvironment enhances the cell motility and invasion of Ewing's sarcoma family of tumours by activating the FGFR1-PI3K-Rac1 pathway *Br J Cancer*, 103 : 370-381, 2010.
- 14] Graf. J, Iwamoto Y, Sasaki M, Martin. G. R, Kleinman. H. K, Robey.F.A and Yamada Y : Identification of an amino acid sequence in laminin mediating cell attachment, chemotaxis, and receptor binding. *Cell*, 48 : 989-996, 1987.
- 15) Iwamoto Y, Graf.J, Sasaki M, Kleinman. H. K, Greathouse. D. R, Martin.G.R, Robey. F. A and Yamada Y : Synthetic pentapeptide from the B1 chain of laminin promotes B16F10 melanoma cell migration. *J. Cell. Physiol*, 134 : 287-291, 1988.
- 16) Reich. R, Thompson. E. W, Iwamoto Y, Martin. G. R, Deason. J. R, Fuller. G. C and Miskin.R : Effects of inhibitors of plasminogen activator, serine proteinases, and collagenase IV on the invasion of basement membranes by metastatic cells. *Cancer Res*, 48 : 3307-3312, 1988.
- 17) Iwamoto Y, Reich. R, Nemeth. G, Yamada Y and Martin. G. R : Cyclic AMP decreases chemotaxis, invasiveness and lung colonization of H-ras transformed mouse fibroblasts *Clin Exp Metastasis*, 11 : 492-501, 1993.
- 18) Tanaka K, Iwamoto Y, Ito Y, Ishibashi T, Nakabeppu Y, Sekiguchi M and Sugioka Y : Cyclic AMP-regulated synthesis of the tissue inhibitors of metalloproteinases suppresses the invasive potential of the human fibrosarcoma cell line HT1080. *Cancer Res*, 55 : 2927-2935, 1995.
- 19) Harimaya K, Tanaka K, Matsumoto Y, Sato H, Matsuda S and Iwamoto Y : Antioxidants inhibit TNFalpha-induced motility and invasion of human osteosarcoma cells : possible involvement of NFkappaB activation. *Clin Exp Metastasis*, 18 : 121-129, 2000.
- 20] Matsumoto Y, Tanaka K, Harimaya K, Nakatani F, Matsuda S and Iwamoto Y : Small GTP-binding protein, Rho, both increased and decreased cellular motility, activation of matrix metalloproteinase 2 and invasion of human osteosarcoma cells. *Jpn J Cancer Res*, 92 : 429-438, 2001.
- 21] Iwamoto Y : Diagnosis and Treatment of Ewing's Sarcoma. *Jpn. J. Clin. Oncol*, 37 : 79-89, 2007.
- 22] Tanaka K, Iwakuma T, Harimaya K, Sato H and Iwamoto Y : EWS-Flil antisense oligodeoxynucleotide inhibits proliferation of human Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor cells. *J Clin Invest*, 99 : 239-247, 1997.
- 23) Matsumoto Y, Tanaka K, Nakatani F, Matsunobu T, Matsuda S and Iwamoto Y : Downregulation and forced expression of EWS-Flil fusion gene results in changes in the expression of G(1) regulatory genes. *Br J Cancer*, 84 : 768-775, 2001.
- 24] Matsunobu T, Tanaka K, Nakamura T, Nakatani F, Sakimura R, Hanada M, Li X, Okada T, Oda Y, Tsuneyoshi M and Iwamoto Y : The possible role of EWS-Flil in evasion of senescence in Ewing family tumors. *Cancer Res*, 66 : 803-811, 2006.
- 25] Nakatani F, Tanaka K, Sakimura R, Matsumoto Y, Matsunobu T, Li X, Hanada. M, Okada T and Iwamoto Y : Identification of p21WAF1/CIP1 as a direct target of EWS-Flil oncogenic fusion protein. *J Biol Chem*, 278 : 15105-15115, 2003.
- 26) Sakimura R, Tanaka K, Nakatani F, Matsunobu T, Li X, Hanada M, Okada T, Nakamura T, Matsumoto Y and Iwamoto Y : Antitumor effects of histone deacetylase inhibitor on Ewing's family tumors. *Int J Cancer*, 116 : 784-792, 2005.
- 27] Matsunobu T, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Sakimura R, Hanada M, Li Xu, Oda Y, Naruse I, Hoshino H, Tsuneyoshi M and Iwamoto Y : The prognostic and therapeutic relevance of p27kip1 in Ewing's family tumors. *Clin Cancer Res*, 10 : 1003-1012, 2004.

- 28) Li Y, Tanaka K, Li X, Okada T, Nakamura T, Takasaki M, Yamamoto S, Oda Y, Tsuneyoshi M and Iwamoto Y : Cyclin-dependent kinase inhibitor, flavopiridol, induces apoptosis and inhibits tumor growth in drug-resistant osteosarcoma and Ewing's family tumor cells. Int J Cancer, 121 : 1212-1218, 2007.
- 29] Iwamoto Y, Tanaka K, Isu K, Kawai A, Tatezaki S, Ishii T, Kushida K, Beppu Y, Usui M, Tateishi A, Furuse K, Minamizaki T, Kawaguchi N and Yamawaki S : Multiinstitutional phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma (NECO study) in Japan : NECO-93J and NECO-95J. J Orthop Sci, 14 : 397-404, 2009.
- 30] Tanaka K, Mizusawa J, Fukuda H, Araki N, Chuman H, Takahashi M, Ozaki T, Hiruma T, Tsuchiya H, Morioka H, Hatano H and Iwamoto Y : Perioperative chemotherapy with ifosfamide and doxorubicin for high-grade soft tissue sarcomas in the extremities (JCOG0304). Jpn J Clin Oncol, 45 : 555-561, 2015.

(特に重要な文献については、数字をゴシック体で表記している.)

プロフィール

岩本 幸英 (いわもと ゆきひで)

◆**略歴** : 1978 年久留米大学医学部卒業, 九州大学整形外科教室入局 (西尾教授).

1981 年九州大学大学院医学研究科博士課程進学. 九大癌研究施設 (現・九大生体防御医学研究所) 細胞部門の馬場恒男教授のもとで, 癌化学療法の基礎研究.

1985 年医学博士. 1985-1987 米国の NIH (国立衛生研究所) 留学 (癌の転移の研究) 九大整形外科助手, 講師, 助教授を経て, 1996 年 8 月より, 九州大学大学院医学研究院教授. 足かけ 20 年の教授在職の後, 2016 年 3 月定年退職. 2016 年 4 月, 九州労災病院院長就任.

◆**研究テーマと抱負** : 専門は骨・軟部腫瘍. “Science と Art の融合” を目指してきました. また, 教授在任中の教室の運営方針は, 専門の骨・軟部腫瘍だけでなく, 広範な整形外科の分野のすべてを充実させるというものでした. その結果, 九大整形外科から, 股関節外科, 膝関節外科, 脊椎外科など, 多彩な分野で, 基礎, 臨床の両面から, 数多くの国際的な業績が発信されました. 今後も, 新天地の九州労災病院で骨・軟部腫瘍の臨床を続けます.

◆**趣味** : スポーツ (野球, ゴルフ), 磯釣り

2016 年 4 月以降の連絡先

独立行政法人労働者健康福祉機構 九州労災病院院長

〒 800-0296 北九州市小倉南区曾根北町 1-1

TEL : 093-471-1121 FAX : 093-475-5545 E-mail : yiwamoto@kyushu.johas.go.jp

Director, Kyushu Rosai Hospital, 1-1 Sonekitamachi, Kokuraminami-ku, Kitakyushu, 800-0296, Japan