

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：13901

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06356

研究課題名(和文)分子トレーシングを基盤としたがんと神経の細胞標的分子の創製

研究課題名(英文) Identification of molecules targeting cancers and neurons based on molecular tracing

研究代表者

夏目 敦至(Natsume, Atsushi)

名古屋大学・未来社会創造機構・特任教授

研究者番号：30362255

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 80,500,000円

研究成果の概要(和文)：近年脳腫瘍の予後予測や組織分類に有用な遺伝子変異が示唆された。脳腫瘍手術中の迅速遺伝子診断はより正確な術式設定、早期最適術後治療を可能にする。本研究では脳腫瘍で見られるいくつかの遺伝子変異の迅速診断技術を確立した。A03馬場班が開発したナノワイヤデバイスは脳腫瘍患者尿中の腫瘍由来核酸を捕捉できる。その中の微量な変異遺伝子を検出するためには、高感度測定が必須である。本研究では99.99%の感度でIDH1遺伝子R132H変異を正確に検出できる測定系を構築した。今後この技術がSNPs解析装置と合わせて臨床に応用し、正確な術前診断、術中迅速診断により個々の患者に最適な層別化医療の提供が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年脳腫瘍の予後予測や組織分類に有用な遺伝子変異が示唆された。脳腫瘍手術中の迅速遺伝子診断はより正確な術式設定、早期最適術後治療を可能にする。本研究では脳腫瘍で見られるいくつかの遺伝子変異の迅速診断技術を確立した。

名古屋大学工学部が開発したナノワイヤデバイスは脳腫瘍患者尿中の腫瘍由来核酸を捕捉できる。その中の微量な変異遺伝子を検出するためには、高感度測定が必須である。本研究では99.99%の感度でIDH1遺伝子R132H変異を正確に検出できる測定系を構築した。今後この技術がSNPs解析装置と合わせて臨床に応用し、正確な術前診断、術中迅速診断により個々の患者に最適な層別化医療の提供が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Brain tumors are difficult to treat, and there are some genetic mutations which associated with prognosis. In this study, we focused on single nucleotide polymorphism (SNP) and aimed at rapid intraoperative genetic diagnosis of brain tumors, and preoperative non-invasive genetic diagnosis in a short time from patient's urine. The SNPs analysis system detects mutations by binding a specific probe to the gene mutation site, denatures the binding by heating and emits light. It takes only 60 minutes to rapid intraoperative diagnosis. Nanowire device can capture trace tumor-derived nucleic acids in urine. In this study, we developed probes for IDH2, EGFR, BRAF, H3F3A gene mutations. We also constructed a highly sensitive measurement system for the IDH1 R132H mutation and succeeded in detecting 0.01% mutation.

研究分野：脳腫瘍

キーワード：脳腫瘍 ゲノム リキッドバイオプシー

## 1. 研究開始当初の背景

脳腫瘍の次世代ゲノム解析が精力的に行われてきた結果、予後予測や病型分類に有用な遺伝子変異が同定された。名古屋大学の鈴木・夏目らによる研究では、757例のWHOグレード2~3の神経膠腫における網羅的遺伝子解析の結果、*IDH1/2*変異と1p/19q共欠失を用いた予後と治療効果を反映する分類が提唱され、遺伝子診断の重要性が明らかになった (Suzuki, Natsume, et al. Nature Genetics, 2015)。

これにより、新しいWHO脳腫瘍病理診断にこれら遺伝子異常が診断に盛り込まれた。そこで研究代表者の研究室では直接腫瘍組織からSNPを60分以内という短時間で検出する術中迅速SNPs解析装置を用いて実験を行い、5%以上の腫瘍細胞または1ngの変異DNAが含まれてい

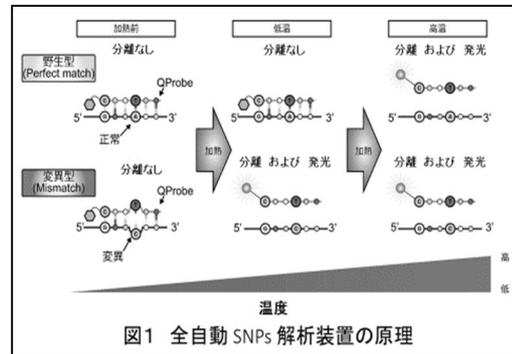


図1 全自動SNPs解析装置の原理

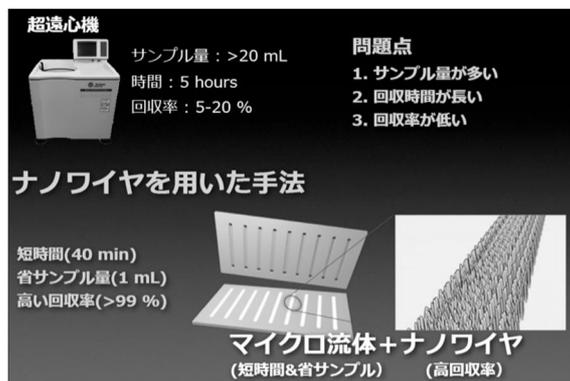


図2 正電荷ナノワイヤを用いた核酸の捕捉

ば *IDH1* R132H変異を高精度に検出できる(図1)ことを報告した(Kurimoto, Natsume, et al. Cancer Invest., 2016)。さらに髄液中に含まれるcell-free DNA中の *IDH1* R132Hも検出できた(Ohka, Kurimoto et al. Brain Tumor Pathol., 2017)。このリキッドバイオプシーは他の多くの脳腫瘍の遺伝子変異検出にも応用できる。例えば、低悪性度神経膠腫における *TERT* プロモーター、pilocytic astrocytomaにおける *BRAF*、小児神経膠腫における *H3F3A*、神経膠芽腫における

*EGFR*, *PIK3CA*, *PDGFRA* や髄芽腫と頭蓋咽頭腫における *CTNNB1* など、遺伝子変異から疾患を同定することが可能である。一方、髄液から十分なDNAを採取するには、20mLの髄液を5時間以上超遠心し、それでも回収率はせいぜい20%である。名古屋大学工学部の馬場研究室では、正電荷ナノワイヤを開発し、わずか1mLの液体を用いて40分で99%以上の核酸を捕捉するデバイスチップを開発した(図2)。ナノワイヤとSNPs解析装置を組み合わせることで少量の髄液もしくは尿でリキッドバイオプシーが実現できる可能性がある。

## 2. 研究の目的

世界的に脳腫瘍の次世代ゲノム解析が進められ、予後予測や組織分類に有用な遺伝子変異が示唆された。今後の課題は個々の腫瘍での迅速解析とそれに基づく層別化医療である。研究代表者の研究室では一塩基多型(SNP)を60分で検出できる装置を用いて、腫瘍組織から *IDH1* R132Hが高精度で検出できることを実証した。また、髄液中に浮遊する *IDH1* R132Hも検出できることを見出した。この研究では検出感度をもっとあげ、サンプル中の微量な遺伝子変異も正確に検出できることを目指した。このSNP検出装置と、本学工学部が開発したナノワイヤデバイスとを組み合わせたシステムで、髄液もしくは尿中の腫瘍タイプ別遺伝子変異を短時間で検出することを目的とした。

## 3. 研究の方法

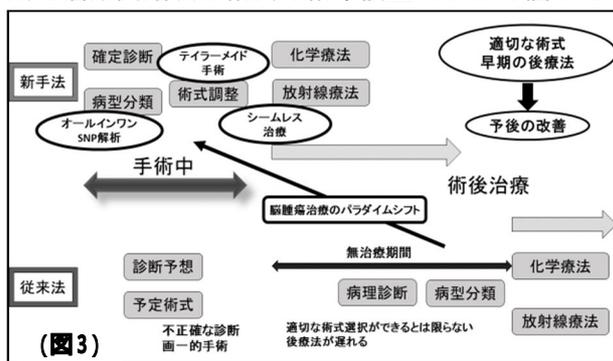
1. 遺伝子異常に基づく神経膠腫の病型分類に必要な遺伝子のホットスポット変異に対してプローブ設計・作成。
2. 作成したプローブを対象DNAに水素結合させ、加熱してある一定温度になると結合が変性され発光する仕組みを用いて、腫瘍検体遺伝子変異を解析。
3. 同一検体をサンガーシーケンス法で解析し結果の正確性を確認。
4. プラスミド検体を用いて、野生型遺伝子と変異型遺伝子を混ぜ合わせたサンプルを作成し、より高感度に遺伝子変異を検出できるような高感度測定系の構築。

## 4. 研究成果

まず当研究では、遺伝子の一塩基多型に焦点を当て、脳腫瘍の術中迅速遺伝子診断及び術前の非侵襲的遺伝子診断を目指した。脳腫瘍には *IDH1* R132H 遺伝子変異を初め、*IDH2*, *TERT*, *PIC3CA*, *EGFR*, *BRAF*, *PDGFRA*, *CTNNB1*, *H3F3A* などの遺伝子に変異が見られる。これら遺伝子変異による分類はより正確な予後予測を可能にし、早期の治療開始及び術式の術中調整によって個々の患者に対する最適な個別化医療を可能にする(図3)。

当研究室では既に腫瘍検体を用いて *IDH1* R132H 変異に対して迅速診断技術を確立しており、本研究では *IDH2*, *EGFR*, *BRAF*, *H3F3A* らのホットスポット変異に対するプローブの設計・作成を行なった。これらプローブを用いて腫瘍組織検体を解析した。具体的には、作成したプローブを対象 DNA に水素結合させ、加熱してある一定温度で結合が変性され発光するのを確認した。対象 DNA に一塩基の変異がある場合、プローブと結合している状態からの変性発光温度は野生型と比べて異なる。この性質を用いて発光温度差から遺伝子変異を検出した。また、上記解析の対象となった同一脳腫瘍組織検体から腫瘍 DNA を抽出し、サンガーシーケンス法で遺伝子変異を再確認した。

続いて、遺伝子変異に対する高感度測定系構築を行なった。脳腫瘍患者の尿中には細胞外小胞体に内包される腫瘍由来微小核酸が存在する(尿中濃度<0.01vol%)。当研究室では、名古屋大学工学部が開発したナノワイヤデバイスを用いて、既に尿 1ml から 1300 種類の microRNA を発見した(Science Adv., 3, e1701133. 2017)。このデバイスを用いて脳腫瘍由来の核酸も発見できることが期待できる。しかし、尿中の腫瘍由来 DNA 濃度は非常に低いのに加え、その中で存在する変異遺伝子濃度はさらに微量である。この微量な変異遺伝子を正確に検出するためには、測定感度を高めなければならない。そこで本研究では、プラスミドを使って模擬検体を作成し、*IDH1* R132H に対する高感度測定系を構築した。具体的には、プラスミドを使った *IDH1* R132H 遺伝子変異検体と *IDH1* 遺伝子野生型検体を作成し、それらに対する高感度プローブを設計・作成した。野生型検体と変異型検体を混ぜ、最終的に 0.01%の変異を正確に検出することに成功した。また偽陽性がないことも確認した。この技術とナノワイヤデバイスを組み合わせることで、患者の尿から腫瘍由来の微量 DNA 変異が検出できることが期待される。実臨床現場で尿を用いて非侵襲的に変異遺伝子を検出できれば、脳腫瘍の早期診断、早期治療が可能となり、患者に最適な医療を早期に提供できる。今後実際の臨床腫瘍検体及び患者尿検体を用いて、上記高感度測定系の有効性を検証していく。また *IDH1* 遺伝子以外の脳腫瘍で見られる遺伝子変異に対しても同様の高感度測定系構築に取り込んでいく。



(図3)

脳腫瘍治療のパラダイムシフト  
適切な術式選択ができるとは限らない  
後療法が遅れる  
不正確な診断  
画一的な手術

図3は、脳腫瘍の診断と治療の新しいアプローチと従来のアプローチを比較するフローチャートです。従来のアプローチ（従来法）は、術前診断と手術計画に基づいて手術を行い、術中診断と術式調整を経て標準手術を実施し、術後治療（化学療法と放射線療法）を行います。一方、新しいアプローチ（新手法）は、遺伝子分類とオールインワン SNP解析を用いて術中診断と術式調整を行い、シームレス治療（シームレス治療）と化学療法を実施します。この新しいアプローチは、脳腫瘍治療のパラダイムシフトを促し、適切な術式早期の後療法による予後の改善をもたらします。従来のアプローチには、不適切な術式選択や遅れた後療法、不正確な診断、画一的な手術といった課題があります。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計34件（うち査読付論文 34件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 ISHIKAWA Takayuki, TAKEUCHI Kazuhito, YAMAMOTO Taiki, NAGATA Yuichi, NATSUME Atsushi	4. 巻 61
2. 論文標題 Importance of Hydrostatic Pressure and Irrigation for Hemostasis in Neuroendoscopic Surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 117 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.oa.2020-0278	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 Naito Yoichi, Aburatani Hiroyuki, Natsume Atsushi, Nishio Kazuto, Japan Society of Clinical Oncology, Japanese Cancer Association	4. 巻 26
2. 論文標題 Clinical practice guidance for next-generation sequencing in cancer diagnosis and treatment (edition 2.1)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 233 ~ 283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01831-6	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 Shimizu Hiroyuki, Motomura Kazuya, Ohka Fumiharu, Aoki Kosuke, Tanahashi Kuniaki, Hirano Masaki, Chalise Lushun, Nishikawa Tomohide, Yamaguchi Junya, Yoshida Jun, Natsume Atsushi, Wakabayashi Toshihiko	4. 巻 1
2. 論文標題 Long-term survival in patients with primary intracranial germ cell tumors treated with surgery, platinum-based chemotherapy, and radiotherapy: a single-institution study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	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) 10.3171/2020.6.JNS20638	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 Shimizu Hiroyuki, Motomura Kazuya, Ohka Fumiharu, Aoki Kosuke, Tanahashi Kuniaki, Hirano Masaki, Chalise Lushun, Nishikawa Tomohide, Yamaguchi Junya, Wakabayashi Toshihiko, Natsume Atsushi	4. 巻 2
2. 論文標題 Multiple metastases to the bone and bone marrow from a 1p/19q-codeleted and IDH2-mutant anaplastic oligodendroglioma: a case report and literature review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuro-Oncology Advances	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) 10.1093/oaajnl/vdaa101	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 Kanamori Masayuki, Natsume Atsushi	4. 巻 23
2. 論文標題 So-called bifocal tumors with diabetes insipidus and negative tumor markers: are they all germinoma?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 295 ~ 303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/neuonc/noaa199	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 Deguchi Shoichi, Nakasu Yoko, Sakaida Tsukasa, Akimoto Jiro, Tanahashi Kuniaki, Natsume Atsushi, Takahashi Masamichi, Okuda Takeshi, Asakura Hirofumi, Mitsuya Koichi, Hayashi Nakamasa, Narita Yoshitaka	4. 巻 25
2. 論文標題 Surgical outcome and graded prognostic assessment of patients with brain metastasis from adult sarcoma: multi-institutional retrospective study in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1995 ~ 2005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01740-8	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 Narita Y, Arakawa Y, Yamasaki F, Nishikawa R, Aoki T, Kanamori M, Nagane M, Kumabe T, Hirose Y, Ichikawa T, Kobayashi H, Fujimaki T, Goto H, Takeshima H, Ueba T, Abe H, Tamiya T, Sonoda Y, Natsume A, Kakuma T, Sugita Y, Komatsu N, Yamada A, Sasada T, Matsueda S, Shichijo S, Itoh K, Terasaki M.	4. 巻 21
2. 論文標題 A randomized, double-blind, phase III trial of personalized peptide vaccination for recurrent glioblastoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuro Oncol.	6. 最初と最後の頁 348-359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/neuonc/noy200.	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 Ranjit M, Hirano M, Aoki K, Okuno Y, Ohka F, Yamamichi A, Kato A, Maeda S, Motomura K, Matsuo K, Enomoto A, Ino Y, Todo T, Takahashi M, Wakabayashi T, Kato T, Natsume A.	4. 巻 26
2. 論文標題 Aberrant Active cis-Regulatory Elements Associated with Downregulation of RET Finger Protein Overcome Chemoresistance in Glioblastoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 2274-2281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.01.109.	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 Matsumura N, Nobusawa S, Ito J, Kakita A, Suzuki H, Fujii Y, Fukuda M, Iwasaki M, Nakasato N, Tominaga T, Natsume A, Mikami Y, Shinojima N, Yamazaki T, Nakazato Y, Hirato J, Yokoo H.	4. 巻 143
2. 論文標題 Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis is useful for detecting a copy number gain of the FGFR1 tyrosine kinase domain in dysembryoplastic neuroepithelial tumors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurooncol.	6. 最初と最後の頁 27-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11060-019-03138-7.	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 -

1. 著者名 Tanahashi K, Araki Y, Uda K, Muraoka S, Motomura K, Lushun C, Wakabayashi T, Natsume A.	4. 巻 126
2. 論文標題 Posterior Cerebral Artery Reconstruction by In-Situ Bypass with Superior Cerebellar Artery via Occipital Transtentorial Approach.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Neurosurg.	6. 最初と最後の頁 24-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.02.127.	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 Motomura K, Chalise L, Ohka F, Aoki K, Tanahashi K, Hirano M, Nishikawa T, Yamaguchi J, Shimizu H, Wakabayashi T, Natsume A.	4. 巻 17
2. 論文標題 Neurocognitive and functional outcomes in patients with diffuse frontal lower-grade gliomas undergoing intraoperative awake brain mapping.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurosurg.	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) 10.3171/2019.3.JNS19211.	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 Motomura K, Terasawa Y, Natsume A, Iijima K, Chalise L, Sugiura J, Yamamoto H, Koyama K, Wakabayashi T, Umeda S.	4. 巻 224
2. 論文標題 Anterior insular cortex stimulation and its effects on emotion recognition.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Struct Funct.	6. 最初と最後の頁 2167-2181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00429-019-01895-9.	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 Yamaguchi J, Motomura K, Ohka F, Aoki K, Tanahashi K, Hirano M, Nishikawa T, Shimizu H, Wakabayashi T, Natsume A.	4. 巻 130
2. 論文標題 Spontaneous Tumor Regression of Intracranial Solitary Fibrous Tumor Originating From the Medulla Oblongata: A Case Report and Literature Review.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Neurosurg.	6. 最初と最後の頁 400-404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.07.052.	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 Ohka F, Shinjo K, Deguchi S, Matsui Y, Okuno Y, Katsushima K, Suzuki M, Kato A, Ogiso N, Yamamichi A, Aoki K, Suzuki H, Sato S, Arul Rayan N, Prabhakar S, Goke J, Shimamura T, Maruyama R, Takahashi S, Suzumura A, Kimura H, Wakabayashi T, Zong H, Natsume A, Kondo Y.	4. 巻 79
2. 論文標題 Pathogenic Epigenetic Consequences of Genetic Alterations in IDH-Wild-Type Diffuse Astrocytic Gliomas.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 4814-4827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-1272.	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 Adilijiang A, Hirano M, Okuno Y, Aoki K, Ohka F, Maeda S, Tanahashi K, Motomura K, Shimizu H, Yamaguchi J, Wakabayashi T, Natsume A.	4. 巻 24
2. 論文標題 Next Generation Sequencing-Based Transcriptome Predicts Bevacizumab Efficacy in Combination with Temozolomide in Glioblastoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 E3046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules24173046.	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 Tanahashi Kuniaki, Araki Yoshio, Uda Kenji, Muraoka Shinsuke, Motomura Kazuya, Lushun Chalise, Wakabayashi Toshihiko, Natsume Atsushi	4. 巻 126
2. 論文標題 Posterior Cerebral Artery Reconstruction by In-Situ Bypass with Superior Cerebellar Artery via Occipital Transtentorial Approach	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 24 ~ 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.02.127	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 Matsumura Nozomi, Nobusawa Sumihito, Ito Junko, Kakita Akiyoshi, Suzuki Hiroyoshi, Fujii Yukihiko, Fukuda Masafumi, Iwasaki Masaki, Nakasato Nobukazu, Tominaga Teiji, Natsume Atsushi, Mikami Yoshiki, Shinojima Naoki, Yamazaki Tatsuya, Nakazato Yoichi, Hirato Junko, Yokoo Hideaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis is useful for detecting a copy number gain of the FGFR1 tyrosine kinase domain in dysembryoplastic neuroepithelial tumors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuro-Oncology	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) 10.1007/s11060-019-03138-7	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 -

1. 著者名 Ranjit Melissa, Hirano Masaki, Aoki Kosuke, Okuno Yusuke, Ohka Fumiharu, Yamamichi Akane, Kato Akira, Maeda Sachi, Motomura Kazuya, Matsuo Keitaro, Enomoto Atsushi, Ino Yasushi, Todo Tomoki, Takahashi Masahide, Wakabayashi Toshihiko, Kato Takuya, Natsume Atsushi	4. 巻 26
2. 論文標題 Aberrant Active cis-Regulatory Elements Associated with Downregulation of RET Finger Protein Overcome Chemoresistance in Glioblastoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2274 ~ 2281.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.01.109	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 Narita Yoshitaka, Atsushi Natsume, Terasaki Mizuhiko et al.	4. 巻 21
2. 論文標題 A randomized, double-blind, phase III trial of personalized peptide vaccination for recurrent glioblastoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 348 ~ 359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/neuonc/noy200	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 Wee Chan Woo, Ohka Fumiharu, Aoki Kosuke, Motomura Kazuya, Natsume Atsushi, Kim Sung-Hwan, Kim Eunji	4. 巻 129
2. 論文標題 Validation of a novel molecular RPA classification in glioblastoma (GBM-moIRPA) treated with chemoradiation: A multi-institutional collaborative study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Radiotherapy and Oncology	6. 最初と最後の頁 347 ~ 351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radonc.2018.09.001	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 該当する

1. 著者名 MURAKAMI TOSHIHARU, NAKAZAWA TSUTOMU, NATSUME ATSUSHI, NISHIMURA FUMIHIKO, NAKAMURA MITSUTOSHI, MATSUDA RYOSUKE, OMOTO KOJI, TANAKA YOSHITAKA, SHIDA YOUICHI, PARK YOUNG-SOO, MOTOYAMA YASUSHI, NAKAGAWA ICHIRO, YAMADA SHUICHI, TAMURA KENTARO, TAKESHIMA YASUHIRO, TAKAMURA YOSHIAKI, WAKABAYASHI TOSHIHIKO, NAKASE HIROYUKI	4. 巻 38
2. 論文標題 Novel Human NK Cell Line Carrying CAR Targeting EGFRvIII Induces Antitumor Effects in Glioblastoma Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5049 ~ 5056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.12824	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 Motomura Kazuya, Sumita Kayo, Chalise Lushun, Nishikawa Tomohide, Tanahashi Kuniaki, Ohka Fumiharu, Aoki Kosuke, Hirano Masaki, Nakamura Tomohiko, Matsushita Tadashi, Wakabayashi Toshihiko, Natsume Atsushi	4. 巻 119
2. 論文標題 Characterization of Intraoperative Motor Evoked Potential Monitoring for Surgery of the Pediatric Population with Brain Tumors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e1052 ~ e1059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2018.08.039	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 Motomura Kazuya, Chalise Lushun, Ohka Fumiharu, Aoki Kosuke, Tanahashi Kuniaki, Hirano Masaki, Nishikawa Tomohide, Wakabayashi Toshihiko, Natsume Atsushi	4. 巻 119
2. 論文標題 Supratotal Resection of Diffuse Frontal Lower Grade Gliomas with Awake Brain Mapping, Preserving Motor, Language, and Neurocognitive Functions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 30 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2018.07.193	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 Furuta Hiromi, Yoshida Tatsuya, Natsume Atsushi, Hida Toyooki, Yatabe Yasushi	4. 巻 13
2. 論文標題 Inflammation Flare and Radiation Necrosis Around a Stereotactic Radiotherapy-Pretreated Brain Metastasis Site After Nivolumab Treatment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Oncology	6. 最初と最後の頁 1975 ~ 1978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2018.07.005	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 Iwami Kenichiro, Natsume Atsushi, Wakabayashi Toshihiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Cytokine Therapy of Gliomas	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Prog Neurol Surg	6. 最初と最後の頁 79 ~ 89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000469682	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 Choo Jungsu, Takeuchi Kazuhito, Nagata Yuichi, Ohka Fumiharu, Kishida Yugo, Watanabe Tadashi, Satoh Yusuke, Nagatani Tetsuya, Kato Kyoza, Wakabayashi Toshihiko, Natsume Atsushi	4. 巻 116
2. 論文標題 Neuroendoscopic Cylinder Surgery and 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Diagnosis of Deep-Seated Intracranial Lesions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e35 ~ e41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2018.03.112	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 Wakabayashi Toshihiko, Members of Japan Clinical Oncology Group Brain Tumor Study Group (JCOG-BTSG), Natsume Atsushi, Shibui Soichiro	4. 巻 138
2. 論文標題 JCOG0911 INTEGRA study: a randomized screening phase II trial of interferon plus temozolomide in comparison with temozolomide alone for newly diagnosed glioblastoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 627 ~ 636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11060-018-2831-7	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 Yamamichi Akane, Ohka Fumiharu, Aoki Kosuke, Suzuki Hiromichi, Kato Akira, Hirano Masaki, Motomura Kazuya, Tanahashi Kuniaki, Chalise Lushun, Maeda Sachi, Wakabayashi Toshihiko, Kato Yukinari, Natsume Atsushi	4. 巻 35
2. 論文標題 Immunohistochemical ATRX expression is not a surrogate for 1p19q codeletion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Tumor Pathology	6. 最初と最後の頁 106 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10014-018-0312-5	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 Hirano Masaki, Ohka Fumiharu, Maeda Sachi, Chalise Lushun, Yamamichi Akane, Aoki Kosuke, Kato Akira, Tanahashi Kuniaki, Motomura Kazuya, Nishimura Yusuke, Hara Masahito, Shinjo Keiko, Kondo Yutaka, Wakabayashi Toshihiko, Natsume Atsushi	4. 巻 35
2. 論文標題 A novel high-sensitivity assay to detect a small fraction of mutant IDH1 using droplet digital PCR	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Tumor Pathology	6. 最初と最後の頁 97 ~ 105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10014-018-0310-7	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 -

1. 著者名 Yamaguchi J, Kato S, Iwata E, Aoki K, Kabeya R, Natsume A, Wakabayashi T.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Pediatric-type follicular lymphoma in the dura: a case report and literature review.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Neurosurg.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2018.04.053.	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 Choo J, Takeuchi K, Nagata Y, Ohka F, Kishida Y, Watanabe T, Satoh Y, Nagatani T, Kato K, Wakabayashi T, Natsume A.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Neuro-endoscopic cylinder surgery and 5-aminolevulinic acid (5-ALA) photodynamic diagnosis of deep-seated intracranial lesions.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Neurosurg.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2018.03.112.	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 Krishnan H, Rayes J, Miyashita T, Ishii G, Retzbach EP, Sheehan SA, Takemoto A, Chang YW, Yoneda K, Asai J, Jensen L, Chalise L, Natsume A, Goldberg GS.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Podoplanin - an emerging cancer biomarker and therapeutic target.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13580.	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 Wakabayashi T, Natsume A, Nagane M, Japan Clinical Oncology Group Brain Tumor Study Group (JCOG-BTSG).	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 JCOG0911 INTEGRA study: a randomized screening phase II trial of interferon plus temozolomide in comparison with temozolomide alone for newly diagnosed glioblastoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurooncol.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11060-018-2831-7.	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 Yamamichi A, Ohka F, Aoki K, Suzuki H, Kato A, Hirano M, Motomura K, Tanahashi K, Chalise L, Maeda S, Wakabayashi T, Kato Y, Natsume A.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Immunohistochemical ATRX expression is not a surrogate for 1p19q codeletion.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Tumor Pathol.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10014-018-0312-5.	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18件(うち招待講演 13件/うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Atsushi Natsume
2. 発表標題 Molecular and genetic classification of brain tumors
3. 学会等名 The WFNS Educational Course (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Natsume
2. 発表標題 Brain functional mapping and awake craniotomy for brain tumors
3. 学会等名 The WFNS Educational Course (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Natsume (発表者), Hiroshi Tsubouchi (17人中17番目)
2. 発表標題 Phase I study of a brain penetrant mutant IDH1 inhibitor DS-1001b in patients with recurrent or progressive IDH1 mutant gliomas
3. 学会等名 ASCO (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosuke Aoki (17人中1番目), Atsushi Natsume (演者: 17人中17番目)
2. 発表標題 11th AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: Biology to Precision Medicine
3. 学会等名 11th AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: Biology to Precision Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 夏目敦至、大岡史治、若林俊彦、近藤 豊
2. 発表標題 Neurofibromatosis 1と神経膠腫のゲノム解明とNF1変異動物モデルの表現型
3. 学会等名 第10回日本レックリングハウゼン病学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 夏目敦至、大岡史治、若林俊彦、近藤 豊
2. 発表標題 immune-cold”と言われる脳腫瘍に対する免疫治療を考える
3. 学会等名 第5回名古屋大学がん免疫フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Natsume
2. 発表標題 Mathematical prediction for precision medicine of CNS glial tumors
3. 学会等名 AACR-JCA joint meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 夏目敦至、大岡史治、若林俊彦、近藤 豊
2. 発表標題 グリオーマでのクローン進化を数理モデル
3. 学会等名 第10回 がんゲノム・エピゲノム、数理統計解析についての勉強会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Natsume
2. 発表標題 State of art treatment for brain cancer using single cell atlas and artificial intelligence
3. 学会等名 日越国交45周年記念祝賀会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 夏目敦至、大岡史治、若林俊彦、近藤 豊
2. 発表標題 Lower-grade gliomaの遺伝子不均一性獲得の数理シミュレーション
3. 学会等名 日本脳腫瘍学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 夏目敦至、大岡史治、若林俊彦、近藤 豊
2. 発表標題 日本発のキメラ抗原受容体遺伝子導入T細胞の臨床治験
3. 学会等名 第77回日本脳神経脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 夏目敦至、大岡史治、若林俊彦、近藤 豊
2. 発表標題 ゲノム時代におけるグリオーマの治療戦略－手術、化学療法、放射線治療のタイミング－
3. 学会等名 Glioma Update Seminar (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Natsume
2. 発表標題 Molecular classificationn of gliomas
3. 学会等名 International Society of Brain Tumor Pathology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 夏目敦至、青木恒介、若林俊彦
2. 発表標題 悪性神経膠腫薬物療法における現状の今後の展望
3. 学会等名 第10回東海脳腫瘍手術手技研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 夏目敦至、若林俊彦
2. 発表標題 シングル細胞レベルのCell AtlasとAIを用いた脳腫瘍治療への展望
3. 学会等名 日本脳神経外科コンgres2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 夏目敦至
2. 発表標題 ゲノム時代におけるグリオーマの治療戦略
3. 学会等名 第22回北海道脳腫瘍懇話会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Natsume
2. 発表標題 Genome-based Precision Medicine in Brain Tumors
3. 学会等名 First Joint US-Japan Clinical Cancer Genomics and Personalized Medicine Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Natsume
2. 発表標題 Mutational landscape and clonal architecture
3. 学会等名 Chemistry of Molecular Crowding (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

## 〔図書〕 計1件

1. 著者名 夏目敦至	4. 発行年 2019年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 373
3. 書名 最新主要文献でみる脳神経外科学レビュー	

## 〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 脳腫瘍を検査する方法	発明者 夏目敦至、安井隆 雄、馬場 嘉信	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-177615	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

## 〔取得〕 計0件

## 〔その他〕

名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経外科 脳腫瘍グループ <a href="https://med-nagoya-neurosurgery.jp/intro/group/group1">https://med-nagoya-neurosurgery.jp/intro/group/group1</a>
---

## 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
---------	---------