

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H05441

研究課題名(和文) 脳リンパ腫のゲノム解析成果を基盤とした分子標的創薬・バイオマーカー研究

研究課題名(英文) Development of molecular targeted therapy for primary central nervous system lymphomas

研究代表者

山中 龍也 (Yamanaka, Ryuya)

京都府立医科大学・医学部・特任教授

研究者番号：20323991

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：脳リンパ腫の腫瘍組織を用いて、次世代シーケンサーを用いた全エクソンシーケンス/トランスクリプトームによるゲノム解析を行った。ゲノム解析の結果から患者の予後を予測するバイオマーカー研究を進めている。また、脳リンパ腫細胞株HKBML TKを用いてメソトレキセート耐性株を樹立し、メタボローム解析から代謝経路の異常を明らかにし、その阻害剤を用いた分子標的療法の開発を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳リンパ腫のゲノム・メタボローム解析からバイオマーカー、標的分子を明らかにするための研究を継続している。また、メソトレキセート耐性脳リンパ腫の解析から薬剤耐性克服のための分子標的療法の開発に向けた研究を継続している。治療困難な脳リンパ腫の病態の解明と新規治療法の開発に向けた研究を進めている。

研究成果の概要(英文)：We conducted whole exome and RNA-sequencing on tumor samples from patients with primary central nervous system lymphomas (PCNSLs) using next-generation sequencing and performed multivariate analysis to investigate the correlations with patients survival. On the other hand, High-dose MTX treatment with deferred radiotherapy is a standard protocol in PCNSL treatments. However, most cases come to relapse-acquired resistance, Metabolome analysis in MTX-resistant PCNSL-derived cells was performed to detect alternative metabolites and pathways. We specifically found cell type-specific MTX-resistant metabolic pathways. These study provides insights for development of molecular target therapies and identification of diagnosis/prognosis markers in patients with PCNSL.

研究分野：臨床腫瘍学、脳神経外科学

キーワード：脳リンパ腫 ゲノム解析 バイオマーカー 分子標的療法 メソトレキセート耐性

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)は中枢神経系に原発する節外性非ホジキン型リンパ腫で、多くはB細胞リンパ腫である。PCNSLはあらゆる年齢層に発生するが、50-60歳代に好発し、その頻度は最近増加している。本邦では現在、High dose Methotrexate (HD-MTX) 3.5 g/m<sup>2</sup> 化学療法3コース後、全脳放射線治療(30-40 Gy)が広く行われている。その5年生存率は約30%、生存期間中央値は33-39.5か月とされている。本治療法の問題点として整理してみると、(1)生存率の向上が見られたが、全身性非ホジキン病と比べ治療成績は不良である。(2)治療効果を予測するバイオマーカーがないため、画一的な治療が行われている。(3)多くは再発し治療抵抗性となり、新たな治療スケジュールの開発が待たれている。

より有効で、副作用の少ない治療法を開発するためには、PCNSLに関する分子遺伝学的研究の進展が不可欠である。しかしながら、PCNSLは頻度の高い腫瘍ではなく、また生検術が行われるため十分な臨床サンプルが得られないこともあり、臨床サンプルを用いたゲノム解析研究は国際的にも著しく遅れているのが現状である。我々はゲノム解析に必要なサンプル量を収集してきた。その結果、凍結臨床サンプル90例から精製したDNA/RNAを用いたゲノム解析を進めることができた。本研究はこの成果を基盤とした研究を発展させるものである。

### 2. 研究の目的

(1)腫瘍組織と末梢血リンパ球を用い、遺伝子変異・再構成の異常を次世代シーケンサーを用いて全エクソンシーケンス・トランスクリプトーム解析を行い検討し、PCNSLのゲノム異常を系統的に明らかにする。  
(2)MTXに対する耐性細胞株を樹立し、薬剤耐性の分子機構について検討する。耐性克服による治療法の確立に向けた基盤的研究を展開する。  
(3)以上から治療標的となりうる遺伝子を選択し、分子標的薬剤・抗体・microRNAなどの創薬に向けた研究を展開する。

### 3. 研究の方法

PCNSL患者の腫瘍組織と末梢血リンパ球を用いて、遺伝子変異・再構成の異常について、全エクソンシーケンス・トランスクリプトームをillumina HiSeq2000次世代シーケンサーを用いて検討した。得られたデータと患者の生存期間との関係を統計学的に解析し、遺伝子発現パターンからPCNSL患者の予後を予測するための方法を検討した。また、脳リンパ腫細胞株HKBMLとTK細胞をMTX共存下で長期培養することにより、MTX耐性細胞株を樹立した。それらの細胞のメタボローム解析から耐性細胞で特徴的な代謝経路を明らかにし、その阻害剤を用いてin vitro/in vivoで検討を行った。また、HKBML細胞とTK細胞とそのMTX耐性株のN結合型糖タンパク糖鎖の発現をHPCLを用いて検討した。さらに、1982年から2006年の間に診断され治療された脳リンパ腫112例の長期転帰を検討した。

### 4. 研究成果

(1)PCNSLは1症例あたり平均172個のnon-synonymous遺伝子変異を有し、全身性ABC-type DLBCLに似たパターンであるが、より均質的な遺伝子異常を示した。

(2)ほとんどのPCNSLはNF-κB/Toll-like receptor(TLR)/BCR activityに関連する遺伝子変異、コピー数異常を有していた。

(3)多くのPCNSLに免疫系の遺伝子異常が認められた。全身性のABC-type DLBCLと比し、HLA class I遺伝子(HLA-B, HLA-A)に高頻度の変異が認められた。PCNSLの発症に免疫監視機構からの逃避の重要性を示唆する所見である。

(4)histone/chromatin制御に関連する遺伝子変異、B細胞分化に関連する遺伝子変異、G protein/RHO signalingに関連する遺伝子変異を認めた。

(5)細胞増殖・細胞死・B細胞分化に關与する遺伝子にnon-immunoglobulin gene somatic hypermutations (SHMs)を認めた。

(6)PCNSL細胞株であるHKBML細胞,TK細胞を用いて、メソトレキセート(MTX)耐性株を樹立し検討した。それらの細胞のメタボローム解析を行ったところ、糖代謝経路の亢進を認め、TK-MTX耐性細胞ではその上流のPI3K/AKT/mTOR, RAS/MAPK経路の亢進が認められたのに対し、HKBML-MTX耐性細胞では酸化ストレス経路の亢進が認められ、cell-type-specificなメタボローム変化が示唆された(図1,2)。以上の結果をふまえ、腫瘍移植免疫不

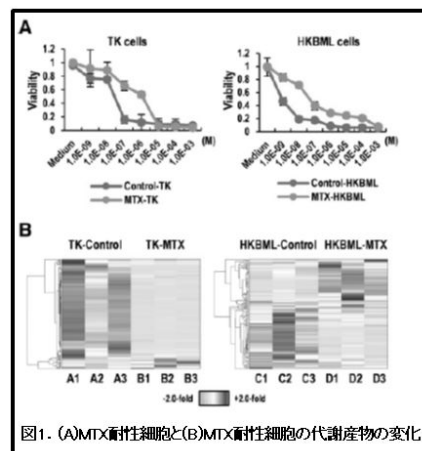


図1. (A)MTX耐性細胞と(B)MTX耐性細胞の代謝産物の変化

全マウスの解析から,TK-MTX 耐性細胞移植腫瘍は Rapamycin (mTOR inhibitor)で増殖抑制されたのに対し,HKBML-MTX 耐性細胞移植腫瘍は PD0325901 (MEK inhibitor),Chrysin (HIF1A inhibitor) で増殖抑制された。以上から,MTX 耐性細胞に対する個別化分子標的療法の有効性が明らかになった。

(7) PCNSL 腫瘍組織の miRNA 発現データを Random Survival Forest 法で検討したところ, miR-181b, miR-30d, miR-93, miR-101, miR-548b, miR-554, miR-1202 の発現と生存期間に相関があることが示唆された。

(8) Th1 および Th2 ヘルパーT細胞と免疫チェックポイントに関連

する遺伝子の発現量と患者の予後との相関を考慮し, 21 個の遺伝子転写産物の発現値によって

予後予測式を構築した。予後予測式から導き出されたスコア値で患者を二群に分けたところ, Th1<sup>low</sup>Th2<sup>high</sup>の患者群は予後不良を示し、逆に, Th1<sup>high</sup>Th2<sup>low</sup>の患者群は予後良好を示した。また, CD40<sup>high</sup>, CD70<sup>high</sup>(いずれも免疫刺激型チェックポイント遺伝子) LAG3<sup>high</sup>, PD-1<sup>high</sup>, PD-L2<sup>low</sup>(いずれも免疫抑制型チェックポイント遺伝子)の患者群は予後不良を示した。また、これらの免疫抑制型チェックポイント遺伝子群の発現量には密接な相関があることがわかった(図3)。興味深いことに Th1<sup>high</sup>Th2<sup>low</sup>は CD70<sup>low</sup>と相関し、Th1<sup>low</sup>Th2<sup>high</sup>は TIM-3<sup>low</sup>(免疫抑制型チェックポイント)および PD-L2<sup>low</sup>と相関していた。これはヘルパーT細胞のバランスが Th1 よりも Th2 に傾き、さらに免疫抑制型チェックポイント遺伝子の発現が低いとき、PCNSL 患者は予後不良を示すことを示唆している。

(9) 糖タンパク糖鎖の解析では MTX 耐性 HKBML,TK 細胞では high-mannose type N-glycans が増加しており、alpha2,6-シアル酸化 A2G2F、A2G2FB が検出された。

(10) 免疫組織化学と RNA-PCR による検討では PD-L1 は脳リンパ腫 64 例中、腫瘍細胞 2 例(4.1%)で、微小環境中の免疫系細胞 25 例(52%)で発現が認められた。PD-L1 mRNA の発現と IFN

(p=0.0024)、CD4 (p=0.0005)の mRNA の発現の相関が認められた。IFN- mRNA の発現と CD8 mRNA (p=0.0001)の発現の相関が認められた。さらに腫瘍細胞の PD-L1 の発現と患者の生存期間に相関が認められた(p=0.0177)。

(11) 1982年から2006年の間に診断された脳リンパ腫112例の長期転帰を検討した。33例(29.4%)が5年以上の長期生存例で、それらの生存期間中央値は105.7か月であった。8例(7.1%)が現在も生存中であり、その生存期間中央値は170.2 か月(121.8-286.4か月)であった。重篤な晩期高次脳機能障害を14 例(42.4%)に認め、晩期高次脳機能障害は年齢と全脳照射量に相関した。38例(63.3%)が初発から2年以内に、7 例(11.6%)が5-10年に、2例(3.3%)が10年以上経ってから再発した。10例で全身性の再発を認めた。

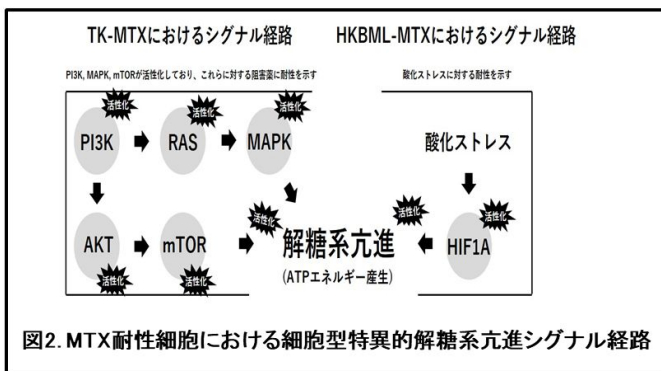


図2. MTX耐性細胞における細胞型特異的解糖系亢進シグナル経路

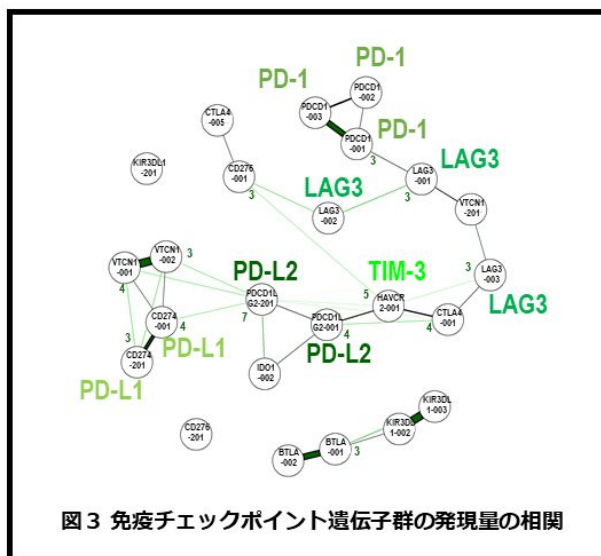


図3 免疫チェックポイント遺伝子群の発現量の相関

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 29件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Takashima Y, Hamano M, Fukai J, Iwadate Y, Kajiwara K, Kobayashi T, Hondoh H, Yamanaka R	4. 巻 10
2. 論文標題 GSEA-assisted gene signatures valid for combinations of prognostic markers in PCNSL.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	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/s41598-020-65463-6.	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 -
1. 著者名 Takashima Yasuo, Kawaguchi Atsushi, Iwadate Yasuo, Hondoh Hiroaki, Fukai Junya, Kajiwara Koji, Hayano Azusa, Yamanaka Ryuya	4. 巻 14
2. 論文標題 MicroRNA signature constituted of miR-30d, miR-93, and miR-181b is a promising prognostic marker in primary central nervous system lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0210400	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 Hayano A, Takashima Y, Yamanaka R	4. 巻 24
2. 論文標題 Cell-type-specific sensitivity of bortezomib in the methotrexate-resistant primary central nervous system lymphoma cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 1020-1029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-019-01451-9	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 Takashima Yasuo, Kawaguchi Atsushi, Sato Ryuichi, Yoshida Kenichi, Hayano Azusa, Homma Jumpei, Fukai Junya, Iwadate Yasuo, Kajiwara Koji, Ishizawa Shin, Hondoh Hiroaki, Nakano Masakazu, Ogawa Seishi, Tashiro Kei, Yamanaka Ryuya	4. 巻 9
2. 論文標題 Differential expression of individual transcript variants of PD-1 and PD-L2 genes on Th-1/Th-2 status is guaranteed for prognosis prediction in PCNSL	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-019-46473-5	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 Takashima Yasuo, Yoshimura Takeshi, Kano Yuichiro, Hayano Azusa, Hondoh Hiroaki, Ikenaka Kazuhiro, Yamanaka Ryuya	4. 巻 19
2. 論文標題 Differential expression of N-linked oligosaccharides in methotrexate-resistant primary central nervous system lymphoma cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer	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) 10.1186/s12885-019-6129-8	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 Takashima Yasuo, Kawaguchi Atsushi, Yamanaka Ryuya	4. 巻 8
2. 論文標題 Promising Prognosis Marker Candidates on the Status of Epithelial?Mesenchymal Transition and Glioma Stem Cells in Glioblastoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	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) 10.3390/cells8111312	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 Takashima Yasuo, Kawaguchi Atsushi, Iwadate Yasuo, Hondoh Hiroaki, Fukai Junya, Kajiwara Koji, Hayano Azusa, Yamanaka Ryuya	4. 巻 15
2. 論文標題 miR-101, miR-548b, miR-554, and miR-1202 are reliable prognosis predictors of the miRNAs associated with cancer immunity in primary central nervous system lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0229577	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 Takashima Yasuo, Hayano Azusa, Yamanaka Ryuya	4. 巻 26
2. 論文標題 Metabolome analysis reveals excessive glycolysis via PI3K/AKT/mTOR and RAS/MAPK signaling in methotrexate-resistant primary CNS lymphoma-derived cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2754-2766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-18-3851	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 Tamura Saori, Sakaguchi Koichi, Yamanaka Ryuya	4. 巻 6
2. 論文標題 Concerns and Returns to Work in Patients with Breast Cancer Receiving Outpatient Chemotherapy: a Pilot Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing	6. 最初と最後の頁 187-192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/apjon.apjon_58_18	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 Miyasato Yuko, Takashima Yasuo, Takeya Hiroto, Yano Hiromu, Hayano Azusa, Nakagawa Takenobu, Makino Keishi, Takeya Motohiro, Yamanaka Ryuya, Komohara Yoshihiro	4. 巻 58
2. 論文標題 The expression of PD-1 ligands and IDO1 by macrophage/microglia in primary central nervous system lymphoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	6. 最初と最後の頁 95-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3960/jslrt.18001	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 Takashima Yasuo, Sasaki Yasushi, Hayano Azusa, Homma Jumpei, Fukai Junya, Iwadata Yasuo, Kajiwara Koji, Ishizawa Shin, Hondoh Hiroaki, Tokino Takashi, Yamanaka Ryuya	4. 巻 9
2. 論文標題 Target amplicon exome-sequencing identifies promising diagnosis and prognostic markers involved in RTK-RAS and PI3K-AKT signaling as central oncopathways in primary central nervous system lymphoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	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) 10.18632/oncotarget.25463	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 Takashima Yasuo, Kawaguchi Atsushi, Kanayama Tomohiko, Hayano Azusa, Yamanaka Ryuya	4. 巻 9
2. 論文標題 Correlation between lower balance of Th2 helper T-cells and expression of PD-L1/PD-1 axis genes enables prognostic prediction in patients with glioblastoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	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) 10.18632/oncotarget.24897	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 Yamada Chikayo, Iwawaki Yoko, Harada Kiyomi, Fukui Michihiko, Morimoto Masafumi, Yamanaka Ryuya	4. 巻 47
2. 論文標題 Frequency and risk factors for subsyndromal delirium in an intensive care unit	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intensive and Critical Care Nursing	6. 最初と最後の頁 15-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.iccn.2018.02.010	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 Takashima Yasuo, Kawaguchi Atsushi, Hayano Azusa, Yamanaka Ryuya	4. 巻 14
2. 論文標題 CD276 and the gene signature composed of GATA3 and LGALS3 enable prognosis prediction of glioblastoma multiforme	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0216825	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 Yamanaka R, Morii K, Shinbo Y, Sano M, Homma J, Tsuchiya N, Yajima N, Tsukamoto Y, Ogura R, Natsumeda M, Aoki H, Akiyama K, Saitoh T, Tamura T, Hondoh H, Kawaguchi A, Takahashi H, and Fujii Y	4. 巻 58
2. 論文標題 Late relapse of primary central nervous system lymphoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Leukemia Lymphoma	6. 最初と最後の頁 475-477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2016.1201570.	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 Yamanaka R, Morii K, Sano M, Homma J, Yajima N, Tsukamoto Y, Ogura R, Natsumeda M, Aoki H, Akiyama K, Saitoh T, Hondoh H, Kawaguchi A, Takahashi H, and Fujii Y	4. 巻 47
2. 論文標題 Long-term survivors of primary central nervous system lymphoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 101-107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyw171.	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 Ma C, Horlad H, Pan C, Yano H, Ohnishi K, Fujiwara Y, Matsuoka M, Lee A, Niidome T, Yamanaka R, Takeya M, Komohara Y.	4. 巻 57
2. 論文標題 Stat3 inhibitor abrogates the expression of PD-1 ligands on lymphoma cell lines.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	6. 最初と最後の頁 21-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3960/jslrt.17006.	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 Fujimoto S, Iwawaki Y, Takishita Y, Yamamoto Y, Murota M, Yoshioka S, Hayano A, Hosokawa T, Yamanaka R.	4. 巻 47
2. 論文標題 Effects and safety of mechanical bathing as a complementary therapy for terminal stage cancer patients from the physiological and psychological perspective: A pilot study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 1066-1072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyx122.	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 Hayano A, Komohara Y, Takashima Y, Takeya H, Homma J, Fukai J, Iwadate Y, Kajiwara K, Ishizawa S, Hondoh H and Yamanaka R.	4. 巻 37
2. 論文標題 Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Primary Central Nervous System Lymphomas: A Clinicopathological Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 5655-5666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.12001.	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 Yamanaka R, Hayano A	4. 巻 40
2. 論文標題 Secondary glioma following acute lymphocytic leukemia: Therapeutic implications.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurosurg Rev	6. 最初と最後の頁 549-557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10143-016-0733-8.	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 Yamanaka R, Hayano A	4. 巻 97
2. 論文標題 Radiation-induced meningiomas: an exhaustive review of the literature.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Neurosurg	6. 最初と最後の頁 635-644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2016.09.094.	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 Yamanaka R, Hayano A	4. 巻 98
2. 論文標題 Radiation-induced sarcomas of the central nervous system: a systematic review.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Neurosurg	6. 最初と最後の頁 818-828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2016.11.008.	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 Yamanaka R, Hayano A	4. 巻 101
2. 論文標題 Secondary craniofacial sarcomas following retinoblastoma: a systematic review.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Neurosurg	6. 最初と最後の頁 722-730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2017.02.031.	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 Yamanaka R, Hayano A	4. 巻 104
2. 論文標題 Radiation-induced schwannomas and neurofibromas: a systematic review.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Neurosurg	6. 最初と最後の頁 713-722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2017.05.066.	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 Yamanaka R, Hayano A	4. 巻 105
2. 論文標題 Radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors: a systematic review.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Neurosurg	6. 最初と最後の頁 961-970
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2017.06.010	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 Yamanaka R, Hayano A, Takashima Y	4. 巻 42
2. 論文標題 Trilateral retinoblastoma: a systematic review of 211 cases.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurosurg Rev	6. 最初と最後の頁 39-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10143-017-0890-4.	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 Yamanaka R, Abe E, Sato T, Hayano A, Takashima Y	4. 巻 9
2. 論文標題 Secondary Intracranial Tumors Following Radiotherapy for Pituitary Adenomas: A Systematic Review.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers9080103.	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 Yamanaka R, Hayano A, Kanayama T	4. 巻 41
2. 論文標題 Radiation-induced gliomas: A comprehensive review and meta-analysis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurosurg Rev	6. 最初と最後の頁 719-731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10143-016-0786-8.	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 Nakajima S, Morii K, Takahashi H, Fujii Y, Yamanaka R	4. 巻 11
2. 論文標題 Prognostic significance of S-phase fractions in peritumoral invading zone analyzed by laser scanning cytometry in patients with high-grade glioma (preliminary study).	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 ONCOLOGY LETTERS	6. 最初と最後の頁 2106-2110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2016.4205.	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 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 高島康郎, 川口淳, 山中龍也.
2. 発表標題 膠芽腫における上皮間葉転換およびグリオーマ幹細胞に関する遺伝子発現による予後予測.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高島康郎, 早野あづさ, 山中龍也.
2. 発表標題 メトトレキサート耐性原発性中枢神経系リンパ腫におけるmTORおよび低酸素シグナル伝達経路による解糖系の亢進.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashima Y, Kawaguchi A, Iwadate Y, Hondoh H, Fukai J, Kajiwara K, Hayano A, Yamanaka R
2. 発表標題 The miRNA signature constituted of miR-30d, miR-93, and miR-181b as promising prognostic markers in primary CNS lymphoma
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大北沙由利, 岩脇陽子, 末平智子, 安田照美, 中西正芳, 大辻英吾, 山中龍也.
2. 発表標題 消化器がん患者に対する足浴の生理学・心理学的効果の検討.
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高島康郎, 川口淳, 佐藤隆一, 吉田健一, 早野あづさ, 本間順平, 深井順也, 岩立康男, 梶原浩司, 石澤伸, 本道洋昭, 中野正和, 小川誠司, 田代啓, 山中龍也.
2. 発表標題 中枢神経系原発悪性リンパ腫におけるTh1/Th2バランスとPD-1およびPD-L2遺伝子発現による予後予測.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tamura S, Hayama Y, Mitsuki S, Sakaguchi K, Yamanaka R.
2. 発表標題 Relationship Between Stress and Saliva Biomarkers in Breast Cancer Patients Receiving Outpatient Chemotherapy
3. 学会等名 The Asian Conference on Psychology & The Behavioral Sciences (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高島康郎, 佐々木泰史, 早野あづさ, 本間順平, 深井順也, 岩立康男, 梶原浩司, 石澤伸, 本道洋昭, 時野隆至, 山中龍也
2. 発表標題 中枢神経系原発悪性リンパ腫におけるIon Reporterエクソームシーケンシングによる分子マーカー候補の同定.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 早野あづさ、高島康郎、山中龍也.
2. 発表標題 メトトレキサート耐性中枢神経原発悪性リンパ腫細胞株の樹立およびボルテゾミブ感受性の検討.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塚久美子、岩脇陽子、滝下幸栄、越智幾世、河野留美、金沢元洪、石川剛、田口哲也、山中龍也.
2. 発表標題 外来化学療法を受けているがん患者の就労別の気付きとストレス.
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高島 康郎、吉村 武、加納 雄一朗、早野 あづさ、本道 洋昭、池中 一裕、山中 龍也.
2. 発表標題 メトトレキサート耐性中枢神経系原発悪性リンパ腫細胞株におけるN型糖鎖の発現解析.
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤本 早和子、岩脇 陽子、滝下 幸栄、山本 容子、室田 昌子、吉岡 さおり、細川 豊史、山中 龍也
2. 発表標題 終末期がん患者に対する機械浴の生理的・心理的な影響についての予備的研究.
3. 学会等名 第22回日本緩和医療学会,
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山中龍也、早野あづさ、藤井幸彦
2. 発表標題 脳リンパ腫の長期生存例の検討
3. 学会等名 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉田健一、越智陽太郎、白石友一、磯部知弥、千葉健一、田中洋子、岡田愛、早野あづさ、奥野友介、鈴木啓道、宮野悟、山中 龍也、小川誠司
2. 発表標題 中枢神経原発悪性リンパ腫の統合的解析
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 早野あづさ、菰原義宏、高島康郎、本間順平、深井順也、岩立康男、梶原浩司、石澤伸、本道洋昭、山中龍也.
2. 発表標題 脳原発および転移性脳悪性リンパ腫におけるProgrammed Cell Death Ligand 1発現の検討.
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高島康郎、川口淳、金山知彦、早野あづさ、山中龍也.
2. 発表標題 がん免疫療法のターゲットとなる分子と予後との関連の解析
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tamura S, Mitsuki S, Sakaguchi K, Yamanaka R.
2. 発表標題 Anxiety and return to work in breast cancer patients receiving outpatient chemotherapy.
3. 学会等名 The Asian Conference on Psychology & The Behavioral Sciences (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshida K., Yamanaka R and Ogawa S: et al.
2. 発表標題 Whole-Genome Sequencing of Primary Central Nervous System Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma.
3. 学会等名 58th ASH Annual Meeting and Exposition. (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 吉田健一、千葉健一、奥野友介、垣内伸之、鈴木啓道、白石友一、田中洋子、村垣善浩、椎名隆、宮野悟、千葉滋、山中 龍也、小川誠司
2. 発表標題 中枢神経原発悪性リンパ腫におけるゲノム異常の全貌
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 Kanayama T, Hayano A, Yamanaka R	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Nova Science Publishers	5. 総ページ数 298
3. 書名 Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL): Incidence, Management and Outcomes	

1. 著者名 Yamanaka R	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Nova Science Publishers	5. 総ページ数 298
3. 書名 Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL): Incidence, Management and Outcomes	

1. 著者名 Yamanaka R, Yoshioka S, Fujimoto S, Iwawaki Y	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Nova Science Publishers	5. 総ページ数 298
3. 書名 Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL): Incidence, Management and Outcomes	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>プレスリリース</p> <p>【論文掲載】再発脳腫瘍モデルにおけるがんの代謝経路とATPエネルギー産生経路の解明～代謝物プロファイリングによる次世代医療の基盤研究～ 京都府立医科大学 報道発表 京都府立医科大学ホームページ 2020年3月4日</p> <p>【論文掲載】「高齢者」「認知症既往歴」など亜症候性せん妄になりやすい要因を特定 京都府立医科大学 報道発表 京都府立医科大学ホームページ 2018年4月11日</p> <p>【論文掲載】機械浴が安全で安楽な看護ケアであることの科学的検証 京都府立医科大学 報道発表 京都府立医科大学ホームページ 2017年9月8日</p>
---

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	高島 康郎  (Takashima Yasuo)  (50621083)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・特任准教授   (24303)	



6. 研究組織（つづき）

	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	川口 淳 (Kawaguchi Atushi)  (60389319)	佐賀大学・医学部・教授  (17201)	
研究分担者	池中 一裕 (Ikenaka Kazuhiro)  (00144527)	生理学研究所・生体機能調節研究領域・特別協力研究員  (63905)	削除：2018年7月4日
研究分担者	吉田 健一 (Yoshida Kenichi)  (50738226)	京都大学・医学研究科・助教  (14301)	削除：2018年7月4日
研究分担者	早野 あづさ (Hayano Azusa)  (10379018)	京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・研究員  (24303)	削除：2017年11月7日
研究分担者	金山 知彦 (Kanayama Tomohiko)  (40401187)	京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教  (24303)	削除：2016年9月30日

	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
研究協力者	吉田 健一 (Yoshida Kenichi)  (50738226)		

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