

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05442

研究課題名(和文) 中枢神経系悪性リンパ腫に特異的な遺伝子異常の機能解析と新規分子標的治療の開発

研究課題名(英文) Functional analysis of specific genetic alterations in primary central nervous system lymphomas and development of novel molecular targeted therapies

研究代表者

永根 基雄 (Nagane, Motoo)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：60327468

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)：中枢神経系悪性リンパ腫に多発するPIM1遺伝子変異のうち、臨床的に予後不良との関連が認められたK115N変異を中心に機能解析を行い、K115N変異体はPim-1分子の細胞質局在の上昇によって、BADリン酸化の亢進を介して細胞死の抑制に寄与する可能性が示唆された。PCNSLの腫瘍形成にはNF-κB経路関連遺伝子異常などによるNF-κB経路の活性化が大きく関わること、また同時にNF-κB経路を標的とした治療はPCNSLの非常に有力な治療法となり得ることを独自に樹立した腫瘍細胞株を通じて見出した。中枢神経系と他臓器病巣間に共通して高頻度で検出される変異遺伝子候補が同定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果から、PCNSLにほぼ必発するにもかかわらず、その意義が明らかではなかったPIM1変異の少なくとも一部は、PCNSLの発生に関与する可能性が示唆された。またNF-κB標的治療のproof-of-conceptが示され、今後Pim-1やNF-κBを治療標的とした新規の治療開発が期待され、難治疾患であるPCNSLの予後改善に貢献しうる成果である。

研究成果の概要(英文)：We performed in vitro analysis of the PIM1 mutation, especially the K115N mutation which was associated with poor prognosis in primary central nervous system lymphoma (PCNSL). The K115N mutation was revealed to drive Bcl-2 associated death promotor (BAD) phosphorylation through augmented cytosolic localization of Pim-1, and its role in the inhibition of cell death was suggested. It was also revealed that activation of the NF-κB pathway is a promising therapeutic target in PCNSL, using originally established cell lines. Genetic analysis with paired samples from CNS and systemic lesions in individual patients revealed potential common genetic alterations favorable for CNS involvement.

研究分野：脳腫瘍学

キーワード：中枢神経系悪性リンパ腫 PIM1 BAD NF-κB 二次性中枢神経系悪性リンパ腫 遺伝子変異解析 分子標的治療

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、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- (1) 中枢神経系原発悪性リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma, PCNSL) は中枢神経系に限局した節外性リンパ腫で、そのほとんどがびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) が占め、全原発性脳腫瘍中第 5 位を占める致死性の悪性腫瘍である (脳腫瘍全国集計報告第 14 版, Neurol Med Chir 2017)。血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) の存在のため、BBB 透過性がよい大量 methotrexate (MTX) 療法 + 全脳照射が標準治療として広く行われるが、5 年生存割合は 20-35%、全生存期間中央値は 40 ヶ月程度と依然予後は不良であり、新規治療の開発が課題である。近年、多剤併用療法により奏効割合が改善してきているが (永根基雄, 脳神経外科速報 2014)、依然予後は不良であり、新規治療法の開発が待たれる。近年、我々の先行研究を含む次世代シーケンサーを用いた複数の研究報告によって、全身性 (体幹部) の DLBCL と比較して PCNSL に特徴的な遺伝子異常が明らかにされた (Fukumura K, Acta Neuropathol 2016; Nakamura T, Neuropathol Appl Neurobiol 2016)。その中でも特筆すべきことに、我々の前述の先行研究では、PCNSL に高度に認められた特徴的遺伝子異常の中でも、異常な体細胞超変異 (aberrant somatic hypermutation; aSHM) の標的遺伝子のうち、*PIMI* 遺伝子の点突然変異が 100% の頻度で PCNSL 症例に認められた (Fukumura K, Acta Neuropathol 2016)。
- (2) *PIMI* 遺伝子はモロニーマウス白血病ウイルスで最初に発見された遺伝子であり、セリン/スレオニンキナーゼである Pim-1 分子をコードする。正常条件下では、この Pim-1 分子は JAK-STAT 経路の下流に位置し、細胞増殖や細胞死抑制を正に制御することが明らかとなっている。Pim-1 の過剰発現が複数の癌腫で報告されており、そのうち急性骨髄性白血病、食道癌、膵癌では高発現と予後不良との関連が報告されていることから、悪性腫瘍における腫瘍原性への寄与が示唆されている。しかし PCNSL における *PIMI* 遺伝子変異の意義は明らかとはなっていない。
- (3) また、PCNSL における遺伝子変異が全身性 DLBCL と異なる点として、B 細胞受容体 (B-cell receptor, BCR) および Toll-like receptor (TLR) から細胞内で NF- κ B の活性化につながるシグナル伝達経路上の重要な分子である、CD79B、MYD88 をコードする遺伝子に極めて高い頻度で活性化変異 (oncogenic mutations) をきたしていること、またそのために、PCNSL ではほとんどの腫瘍細胞で NF- κ B シグナルが恒常的に活性化している点が挙げられる (Fukumura K, Acta Neuropathol 2016; Nakamura T, Neuropathol Appl Neurobiol 2016)。
- (4) PCNSL が経過中に CNS 外に転移再発すること、あるいは全身性 DLBCL が CNS へ再発・転移することも比較的稀ではあるが認められる。その際に、腫瘍細胞がもつ遺伝子変異のプロファイルに変動があるか、言い換えると、CNS に親和性が高くなる因子の獲得、あるいは喪失が伴うか否か未だ報告は乏しく (Hattori K, Cancer Sci 2019)、リンパ系組織を欠く CNS に DLBCL が発生する機序の解明は重要な課題である。

2. 研究の目的

- (1) *PIMI* 遺伝子の点突然変異の腫瘍の発がん、悪性化における意義について検討を行うべく、*PIMI* 遺伝子の点突然変異で特に高頻度に認められたものについて、腫瘍原性への寄与について検討するため機能解析を行う。
- (2) これまで研究遂行のための再現性の高いモデルが世にほとんど存在しないことが大きな課題として挙げられてきたため、これらの問題を解決すべく、ヒト PCNSL 摘出腫瘍から樹立した patient-derived xenograft (PDX) を用いた疾患モデルの構築を目指し、かつ PCNSL に特徴的な NF- κ B シグナルを標的とする治療の妥当性を検証する。
- (3) DLBCL の CNS への親和性因子の解明を目的に、CNS と全身他臓器 DLBCL の同一症例での腫瘍間の遺伝子変異の相違性、類似性を検討する。

3. 研究の方法

(1) *PIMI* 遺伝子変異と臨床的予後との関連についての解析

我々の先行研究 (Fukumura K, Acta Neuropathol 2016) で解析が行われた PCNSL 41 症例における *PIMI* 点突然変異の種類、箇所、ならびに頻度、臨床的予後 (progression-free survival: PFS, overall survival: OS) との関連について Log-rank 検定を用いて解析した。

(2) *PIMI* K115N 変異の機能解析

PIMI 変異のうち、臨床サンプルで高頻度に認められた *PIMI* 変異体を作製し HeLa 細胞株に導入、シグナル下流の評価として Pim-1 の既知の基質である BAD (Bcl-2 associated death promoter) の Pim-1 によるリン酸化をウエスタンブロットで評価した。更に、臨床的に予後不良との関連が認められた K115N 変異が細胞死誘導にもたらす影響を検討するため、死細胞染色による検討を行った。Pim-1 の細胞内局在を評価するため、*PIMI* 野生型ならびに K115N 変異体を導入した HeLa 細胞で免疫染色法ならびに細胞分画法による検討を行った。

(3) PCNSL 疾患モデルの構築

共同研究者である立石らとともに細胞株および動物モデルの樹立を行った。

(4) 全身性 DLBCL、PCNSL 体幹部再発におけるペア検体の遺伝子解析

PCNSL の体幹部再発、および体幹部の悪性リンパ腫の中枢神経再発 (secondary central nervous system lymphoma; SCNSL) で初発時、再発時のペア検体が得られた症例で腫瘍由来の DNA につき変異解析パネルを用いた遺伝子変異解析およびメチル化アレイを用いたコピー数異常の比較を行った。

4. 研究成果

(1) PCNSL において *PIM1* K115N 変異は予後不良と関連が認められた。

Fukumura K ら (Acta Neuropathol 2016) が解析した PCNSL 41 症例における *PIM1* 点突然変異の種類、箇所、ならびに頻度を検討したところ、転写開始点から 2 kb 以内の領域に多発する複数箇所の点変異を認めた (図 1)。多くの変異は単一症例のみで認められたが、いくつかの変異は複数症例で認められた。複数症例で認められた *PIM1* 変異のうち特に高頻度であったものは L275F (6 症例)、K115N (5 症例)、S77N、P216S (ともに 4 症例) であった。これらの変異のうち、K115N 変異を有する症例は、これを有しない症例と比較して OS が有意に短縮していた。

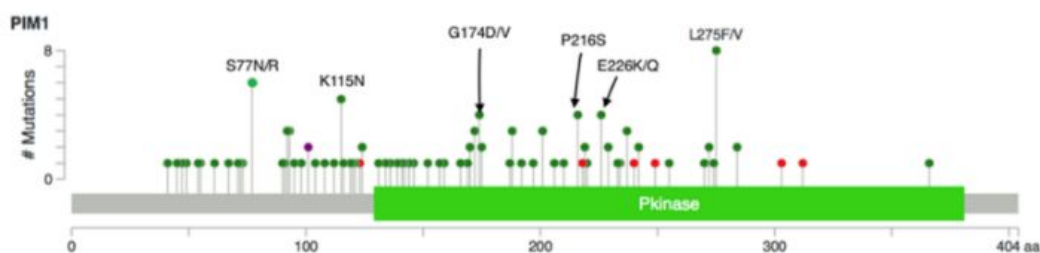


図 1: PCNSL41 症例における *PIM1* 変異の分布

(2) *Pim-1* K115N 変異体では野生型と比較して BAD リン酸化の亢進、ならびに抗腫瘍薬投与下の細胞死抑制を認める。

PIM1 変異のうち、特に臨床的予後不良との関連が認められた K115N 変異についてヒト癌細胞株を用いた *in vitro* の機能解析を行った。臨床サンプルで高頻度に認められた *PIM1* 変異体を作製し HeLa 細胞株に導入、シグナル下流の評価として *Pim-1* の既知の基質である BAD (Bcl-2 associated death promoter) の *Pim-1* によるリン酸化をウエスタンブロットで評価した。その結果、特に K115N 変異体を導入した細胞で野生型と比較して血清除去下で BAD のリン酸化の亢進を認めた。更に K115N 変異が細胞死誘導にもたらす影響を検討するため、GFP-タグ付き野生型 *PIM1* および K115N 変異体をそれぞれ BAD を内在性に発現するヒト神経芽細胞腫細胞株である Nagai 細胞に導入し、血清除去下での抗腫瘍薬カンプトテシン処理による細胞死誘導を GFP 陽性細胞の死細胞染色で評価を行ったところ、*PIM-1* 野生型と比較して K115N 変異体発現細胞において細胞死誘導の抑制を認めた。これらの結果から、K115N 変異体は野生型と比較して BAD リン酸化が亢進しており、抗腫瘍薬による細胞死誘導に対する細胞死抑制活性を持つ可能性が示唆された (投稿準備中)。

(3) *Pim-1* K115N 変異体は野生型 *Pim-1* と比較して、細胞質に多く局在する

Pim-1 野生型および K115N 変異体における *Pim-1* の細胞内局在を評価するため、*PIM1* 野生型ならびに K115N 変異体を導入した HeLa 細胞で免疫染色法ならびに細胞分画法による検討を行ったところ、K115N 変異体で野生型と比較して *Pim-1* の細胞質分画の上昇を認めた。更に K115N 変異体では *Pim-1* のウエスタンブロットにおけるバンドの上方偏位が認められたため、バンドの上方偏移に関与する翻訳後修飾について検討した結果、K115N 変異体では糖鎖阻害薬の投与によってバンドの上方偏移の解除ならびに細胞質局在の低下を認めた。以上の結果から K115N 変異体において糖鎖付加の亢進が *Pim-1* の細胞質局在を制御に関わっているのに加え、このために野生型と比較し K115N 変異体は細胞質中に存在する BAD をより効率よくリン酸化する可能性が示唆された (投稿準備中)。

(4) PCNSL 疾患モデルの構築

共同研究者である立石らとともにこれまでに世界最多コホートとなる 14 種の PCNSL 細胞株を樹立した。これらの細胞株が網羅的遺伝子解析、組織学的検討、代謝解析などを通じて患者検体を詳細に再現するモデルであることを証明し、更には NF- κ B 古典的経路の活性化が腫瘍形成に大きく関わるとともに、NF- κ B 経路の阻害が PCNSL を動物・細胞レベルで著明な抗腫瘍効果を発揮することを見出してきた (投稿中)。また drug screening を行うこと

で、樹立したすべての細胞及び動物モデルに対して強力な抗腫瘍効果を発揮する NF- κ B 経路を標的とした化合物を同定しており、現在 PDX マウスモデルを用いて検証を図っている（投稿準備中）。

(5) SCNSL の中枢神経再発時に特徴的な遺伝子異常の特定

4 症例の SCNSL、2 症例の PCNSL 全身再発で解析を行った。PCNSL に特徴的な遺伝子変異を網羅的に解析するために開発した変異解析パネルを使用して、Ion torrent multiplex PCR 法によるターゲットシーケンスを行った。その結果、中枢神経系再発の検体のみで認められた private mutation として、3/4 症例で遺伝子 A 変異、2/4 症例で遺伝子 B 変異、2/4 症例で遺伝子 C 変異が認められた。PCNSL 体幹部再発では、体幹部再発の検体でのみ認められた private mutation として、2/2 症例で遺伝子 D 変異が認められた。続いて同検体を用いてメチル化アレイを施行し、その結果から Methylation profiling classifier (DKFZ) www.molecularneuropathology.org を用いてコピー数解析を行ったところ、SCNSL 2 例、PCNSL 体幹部再発 1 例で初発・再発検体の比較データが得られた。中枢神経系再発でのみ A 番染色体および B 番染色体の gain がみられ、PCNSL 体幹部再発の 1 例では逆に、初発中枢神経系病変でみられた A 番染色体および B 番染色体の gain が再発の体幹部病変では認められなかった。以上の結果より、複数の遺伝子変異が中枢神経系病変に特徴的な遺伝子異常である可能性が示唆された（投稿準備中）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Takano Shingo, Hattori Keiichiro, Ishikawa Eiichi, Narita Yoshitaka, Iwadate Yasuo, Yamaguchi Fumio, Nagane Motoo, Akimoto Jiro, Oka Hidehiro, Tanaka Satoshi, Sakata Mamiko, Matsuda Masahide, Yamamoto Tetsuya, Chiba Shigeru, Matsumura Akira	4. 巻 112
2. 論文標題 MyD88 Mutation in Elderly Predicts Poor Prognosis in Primary Central Nervous System Lymphoma: Multi-Institutional Analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e69 ~ e73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2017.12.028	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 Lee Jeunghun, Shishido-Hara Yukiko, Suzuki Kaori, Shimizu Saki, Kobayashi Keiichi, Kamma Hiroshi, Shiokawa Yoshiaki, Nagane Motoo	4. 巻 47
2. 論文標題 Prognostic factors for primary central nervous system lymphomas treated with high-dose methotrexate-based chemo-radiotherapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 925-934
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyx098	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 Nakamura T, Yamashita S, Fukumura K, Tanaka K, Nagane M, Narita Y, Mano H, Ushijima T, Ichimura K	4. 巻 133
2. 論文標題 Genome-wide DNA methylation profiles identifies primary central nervous system lymphomas as a distinct entity from systemic diffuse large B-cell lymphomas	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Neuropathol	6. 最初と最後の頁 321-324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00401-016-1664-8	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 Tateishi K, Sasaki N, Kawazu M, Miyake Y, Nakamura T, Yoshii Y, Matsushita Y, Miyake S, Sasame J, Yamanaka S, Yamamoto T, Wakimoto H, Nagane M, Ichimura K	4. 巻 1 (Supple 2)
2. 論文標題 NF- κ B canonical pathway activation drives glycolysis and tumor progression in primary central nervous system lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuro-Oncology Advances	6. 最初と最後の頁 ii10-ii10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/oaajnl/vdz039.045	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 Sasaki N, Ichimura K, Nagane M, Tomiyama A	4. 巻 1 (Supple 2)
2. 論文標題 Mechanisms of cell death inhibition through change in subcellular localization of Pim-1 by PIM1 gene mutation recurrently found in primary central nervous system lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuro-Oncology Advances	6. 最初と最後の頁 ii34-ii34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/oaajnl/vdz039.154	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 Sasaki N, Kobayashi K, Saito K, Shimizu S, Suzuki K, Lee J, Yamagishi Y, Shibahara J, Takayama N, Shiokawa Y, Nagane M	4. 巻 -
2. 論文標題 Consecutive single-institution case series of primary central nervous system lymphoma treated by R-MPV or high-dose methotrexate monotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	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) 10.1093/jjco/hyaa073	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 Tsuchiya J, Tateishi K	4. 巻 -
2. 論文標題 Redox Reaction and Clinical Outcome of Primary Diffuse Large B-cell Lymphoma of the Central Nervous System: Prognostic Role of Metabolic and Textural Parameters of 62Cu-diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone) PET/computed Tomography in a Small Patient Cohort	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucl Med Commun	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) 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 永根基雄	4. 巻 52 (1)
2. 論文標題 中枢神経系悪性腫瘍	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本癌治療学会誌	6. 最初と最後の頁 181-183
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 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 -

1. 著者名 永根基雄	4. 巻 73 (11)
2. 論文標題 中枢神経系悪性リンパ腫の治療開発 - 多剤併用薬物療法及び新規分子標的治療薬	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 最新医学	6. 最初と最後の頁 1441-1449
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 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 -

1. 著者名 永根基雄	4. 巻 80 (5)
2. 論文標題 中枢神経系原発性大細胞型B細胞リンパ腫. In 特殊または稀少な造血器腫瘍に対する診断・病態と治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 623-635
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 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 -

1. 著者名 永根基雄	4. 巻 -
2. 論文標題 PCNSL治療の最近のトレンドについて	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本医事新報	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) なし	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22件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Motoo Nagane
2. 発表標題 Therapeutic development for malignant brain tumors: past and future perspectives
3. 学会等名 The 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Motoo Nagane
2. 発表標題 Clinical trials for gliomas and primary central nervous system lymphoma in Japan by JCOG Brain Tumor Study Group
3. 学会等名 The 15th Meeting of the Asian Society for Neuro-Oncology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木重嘉、市村幸一、永根基雄、富山新太
2. 発表標題 Mutation of PIM1 gene in Primary Central Nervous System Lymphoma inhibits cell death through change in subcellular localization of Pim-1 and increase of BAD phosphorylation
3. 学会等名 The 23rd Annual Scientific Meeting of the Society of Neuro-Oncology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木重嘉、市村幸一、永根基雄、富山新太
2. 発表標題 中枢神経系悪性リンパ腫におけるPIM1遺伝子変異はPim-1細胞内局在の変化およびBADリン酸化の亢進を介して細胞死を抑制する
3. 学会等名 第36回 日本脳腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Motoo Nagane, Keiichi Kobayashi, Kuniaki Saito, Nobuyoshi Sasaki, Satoshi Kume, Yuki Yamagishi, Saki Shimizu, Kaori Suzuki, Yoshiaki Shiokawa
2. 発表標題 Efficacy and prognostic factors of combined immunochemotherapy R-MPV-A with reduced or deferred radiotherapy for patients with primary CNS lymphoma
3. 学会等名 5th Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology Societies (WFNOS) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Motoo Nagane
2. 発表標題 Update on JCOG1114 for newly diagnosed PCNSL in Japan
3. 学会等名 2017 International PCNSL Collaborative Group Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永根基雄
2. 発表標題 悪性脳腫瘍の治療開発：神経膠腫・悪性リンパ腫を主に
3. 学会等名 第10回三重脳腫瘍セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Motoo Nagane, Keiichi Kobayashi, Kuniaki Saito, Nobuyoshi Sasaki, Satoshi Kume, Yuki Yamagishi, Saki Shimizu, Kaori Suzuki, Yoshiaki Shiokawa
2. 発表標題 Combined immunochemotherapy, R-MPV-A, with reduced or deferred radiotherapy for PCNSL improves survival with favorable performance and cognitive function
3. 学会等名 21th Annual Meeting of the Society for Neuro-Oncology (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nagane M, Fukumura K, Ueno T, Lee J, Shishido-Hara Y, Mishima K, Ichimura K, Mukasa A, Narita Y, Aburatani H, Nishikawa R, Mano H
2. 発表標題 Genomic characterization of primary central nervous system lymphoma reveals predominant nonsynonymous somatic mutations of MYD88 and PIM1 genes
3. 学会等名 21th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 立石健祐, 佐々木重嘉, 河津正人, 三宅勇平, 中村大志, 吉井幸恵, 松下裕子, 山中正二, 山本哲哉, 脇本浩明, 永根基雄, 市村幸一
2. 発表標題 ヒト由来中枢神経原発悪性リンパ腫細胞株を用いた腫瘍発生進展機構の解明、治療法探求のためのトランスレーショナル研究
3. 学会等名 第20回日本分子脳神経外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立石健祐
2. 発表標題 Highly reproducible xenograft models identifying therapeutic vulnerability in Primary Central Nervous System Lymphoma
3. 学会等名 新潟大学脳研究所研究報告会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motoo Nagane
2. 発表標題 Standard of care and novel therapeutic insights for primary central nervous system lymphoma
3. 学会等名 The 16th Meeting of the Asian Society for Neuro-Oncology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立石健祐, 佐々木重嘉, 河津正人, 三宅勇平, 中村大志, 吉井幸恵, 松下裕子, 山中正二, 山本哲哉, 脇本浩明, 永根基雄, 市村幸一
2. 発表標題 ト由来中枢神経原発悪性リンパ腫細胞株を用いた腫瘍発生進展機構の解明、治療法探求のためのトランスレーショナル研究
3. 学会等名 第78回日本脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木重嘉, 市村幸一, 永根基雄, 富山新太
2. 発表標題 PCNSLのPIM1遺伝子変異におけるPim-1の細胞内局在変化と細胞死抑制機構
3. 学会等名 第37回日本脳腫瘍学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立石健祐, 佐々木重嘉, 河津正人, 三宅勇平, 中村大志, 吉井幸恵, 松下裕子, 山中正二, 山本哲哉, 脇本浩明, 永根基雄, 市村幸一
2. 発表標題 ヒト由来中枢神経原発悪性リンパ腫細胞株を用いた腫瘍発生進展機構の解明、治療法探求のためのトランスレーショナル研究
3. 学会等名 第37回日本脳腫瘍学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 永根基雄：日本脳腫瘍学会（編）	4. 発行年 2016年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 131 (Pp 97-128)
3. 書名 中枢神経系原発悪性リンパ腫．In 脳腫瘍診療ガイドライン 2016年版	

1. 著者名 永根基雄；田村晃，松谷雅生，清水輝夫，辻貞俊，塩川芳昭，成田善孝（編）	4. 発行年 2016年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 807 (Pp126-136)
3. 書名 悪性リンパ腫．In EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針 第4版	

1. 著者名 永根基雄	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 -
3. 書名 中枢神経系のリンパ腫 . In 悪性リンパ腫治療マニュアル (改訂第5版)	

1. 著者名 永根基雄	4. 発行年 2019年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 200 (Pp 107-155)
3. 書名 中枢神経系原発悪性リンパ腫 . In 脳腫瘍診療ガイドライン 改訂第2版 (2019年版)	

〔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	市村 幸一 (Ichimura Koichi) (40231146)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・分野長 (82606)	
研究分担者	富山 新太 (Tomiya Arata) (40385810)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・病院脳神経外科・講師 (82406)	
研究分担者	中村 大志 (Nakamura Taishi) (60771615)	横浜市立大学・医学部・助教 (22701)	

6. 研究組織（つづき）

	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	立石 健祐 (Tateishi Kensuke) (00512055)	横浜市立大学・医学部・助教 (22701)	
連携 研究者	間野 博行 (Mano Hiroyuki) (90240704)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・所長 (82606)	
連携 研究者	西川 亮 (Nishikawa Ryo) (90237678)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	
連携 研究者	成田 善孝 (Narita Yoshitaka) (40392344)	国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・科長 (82606)	
連携 研究者	武笠 晃丈 (Mukasa Akitake) (90463869)	熊本大学・医学部・教授 (17401)	