

令和 5 年 4 月 24 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16K10764

研究課題名(和文) 神経膠芽腫に対する多剤併用分子標的療法の確立

研究課題名(英文) Targeted Molecular Therapy Against the Multiple Signaling Pathways in Glioblastoma

研究代表者

渡邊 孝 (Watanabe, Takashi)

宮崎大学・医学部・講師

研究者番号：90573337

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：神経膠芽腫は、腫瘍増殖や血管新生に関する複数のシグナル伝達経路を有し、これらのシグナル伝達経路を標的とした多剤併用分子標的療法が必要と考えられる。研究を進めていく中で、腫瘍内不均一性や表現型可塑性に起因する治療抵抗性の克服が重要であると考えられた。このため、メチオニン除去培地で神経膠芽腫幹細胞を培養して変化する遺伝子発現やDNAメチル化について網羅的に解析し、メチオニン代謝経路、ヘム合成経路、上皮間葉転換に關与する遺伝子発現に変化をきたすことが判明した。周囲のエネルギー供給の変化に伴うダイナミックなメチオニン代謝経路の再編成が、腫瘍内不均一性や表現型可塑性に重要な役割を果たすことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経膠芽腫細胞における代謝経路の再編成が、DNAのメチル化やヒストン修飾といったエピジェネティックな変化や、腫瘍増殖に關与するシグナル伝達系の活性化と密接に關連して、細胞増殖、生存、浸潤、幹細胞性維持に關与しており、神経膠芽腫に対する多剤併用分子標的療法の治療抵抗性に重要な役割を果たしている。本研究では、特にメチオニン代謝経路の再編成と上皮間葉転換に注目し、神経膠芽腫における代謝経路の再編成が腫瘍増殖や治療抵抗性に与える機序について解析しており、本研究の成果は、神経膠芽腫に対する新たな治療法を創出するための新たな知見となり得る。

研究成果の概要(英文)：Because of the presence of diverse signaling pathways that regulate the coactivation of multiple tyrosine kinases in most malignant gliomas, we investigated the requirement for combined approaches targeting the multiple signaling pathways. Dynamic microenvironment-driven intratumoral heterogeneity and phenotypic plasticity play a key role in resistance to treatment and promote evolvability. Methionine deprivation from culture medium in human glioblastoma stem cells promoted alteration of gene expression of methylation specific pathways, heme biosynthetic pathways and proneural-mesenchymal transition, which were time dependent and reversible. Our findings suggest that rapid and dynamic reprogramming of methionine metabolism in response to short-term changes in energy source from surrounding environmental inputs plays a crucial role on the intratumor heterogeneity and phenotypic plasticity in human glioblastomas

研究分野：脳神経外科

キーワード：神経膠芽腫 分子標的療法 代謝経路再編成 上皮間葉転換

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経膠芽腫は、中枢神経系で最も悪性度が高く、現在の標準治療（最大限の摘出、放射線治療、化学療法）では治癒不可能な疾患である。現在、本邦で神経膠芽腫に対して主に用いられている化学療法薬は、temozolomide と bevacizumab であり、これまでの治療法の進歩により、全生存期間、無増悪生存期間の延長が認められてきたが、全生存期間は、15-17 ヶ月と限定的である。このため、新たな治療薬や治療方法の開発が切望されており、その中で分子標的療法が注目されてきた。近年、神経膠芽腫の浸潤・増殖・血管新生に關与する複数のシグナル伝達経路の中で、Akt を介するシグナル伝達経路（PI3K/Akt/mTORC 経路）が重要視されてきており、他の固形癌に対しても、このシグナル伝達経路を標的とした治療法が盛んに開発されている。新たな治療薬の開発には数年以上を要するため、現在、他の固形癌で臨床試験段階の治療薬の中で、認容性が良好である治療薬の効果を検証し、多剤併用した場合の抗腫瘍効果を解析して、新たな治療法を確立することが急務である。

2. 研究の目的

神経膠芽腫において、Akt を介するシグナル伝達経路は複数存在し、フィードバック経路も存在するため、単剤投与による効果には限界があることが、これまでの基礎研究や臨床研究で示されてきた。本研究は、様々な固形癌に対する臨床試験で使用され、認容性が良好な薬剤を使用して、近い将来実用可能な Akt を標的とした多剤併用分子標的療法の確立を目的として開始された。

神経膠芽腫に対する分子標的療法の標的となる Akt を介するシグナル伝達系として、AMPA/Akt 経路、PI3K/Akt/mTORC 経路、SHH シグナル伝達経路が重要視されていた。これまでの研究では、これらのそれぞれ独立した3つの経路を阻害する治療薬として、認容性が良好で、他の固形癌において、第一相・第二相臨床試験で使用されている薬剤を用いて、抗腫瘍効果を解析することが主な計画であった。研究を進めていく中で、複数の経路を阻害した場合でも、治療効果に限界があるのは、腫瘍内不均一性や表現型可塑性に起因する治療抵抗性が主な原因となっていると考えに至った。腫瘍内不均一性や表現型可塑性をもたらす要因として、シグナル伝達系を制御する DNA のメチル化やヒストン修飾といったエピジェネティックな変化が重要視されており、この変化は腫瘍内でダイナミックに変化しているものと考えられる。また、時代の変遷とともに、個々の腫瘍における遺伝子発現様式を網羅的に解析した結果を基板として治療方法を選択する precision medicine の重要性が高まってきた。このため、メチオニン代謝経路の再編成（metabolic reprogramming）により、エピジェネティックな再編成が起こり（epigenetic reprogramming）遺伝子発現様式が変化して、腫瘍内不均一性や表現型可塑性が誘導されて、腫瘍増殖能、浸潤能、治療抵抗性が獲得されると考えられ、この点に着目して研究を進めてきた。

3. 研究の方法

手術での余剰検体から神経膠芽腫幹細胞（6 検体）を樹立し、メチオニン濃度を变化させた培養液で培養する。メチオニン濃度に応じた表現型の変化を免疫組織染色で解析し、増殖能の変化を WTA8 assay で解析した。

メチオニン除去培地とメチオニン含有培地で培養した神経膠芽腫幹細胞を用いて、5-ALA による蛍光強度の変化を、フローサイトメトリー（FACS 解析）および 蛍光顕微鏡（keyence BZ-X800）で解析した。

メチオニン除去培地とメチオニン含有培地で培養した神経膠芽腫幹細胞の遺伝子発現の変化を、マイクロアレイ（ABI:Clariom™ D Assay）を用いて網羅的に解析した。

検証実験では、RT-PCR 法を用いて、メチオニン除去による遺伝子発現の変化を確認し、ELISA 法を用いてタンパク発現解析を行った。メチオニン除去によるエピゲノム再編成の評価は、網羅的 DNA メチル化解析で評価し、その結果で得られたメチル化プロファイルの情報をもとに、メチル化のパターンを判別するアルゴリズムで分類し、メチオニン代謝経路を起点とした上皮間葉転換のドライバー遺伝子を同定し、特異的にメチル化された部位について解析した。

4. 研究成果

メチオニン除去培地で培養した神経膠芽腫幹細胞をコロニーアッセイ法で解析すると、コロニー形成が極端に減少し、何らかの細胞死もしくは細胞周期の停止をきたしていた。

マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析の結果から、メチオニン代謝産物であるS-アデノシルメチオニンキナーゼ依存性経路の低下が認められた。更に、細胞培養液からメチオニンを除去することにより、メチル化に関与する遺伝子発現が変化し、ヘム代謝経路に関与する遺伝子が変化することにより、5-ALAで誘導される腫瘍細胞の蛍光強度が低下することが確認された。

エピジェネティクス解析では、Global hypomethylationが認められ、ヘム合成経路に関与する遺伝子の遺伝子座特異的なメチル化の変化が認められた。

検証実験では、Flow cytometryで、5-ALAにより誘導されるPpIXの蛍光強度の低下が認められた。また、RT-PCRで、メチル化に関与する遺伝子発現の変化とヘム合成経路に関与する遺伝子発現の変化が認められた。メチオニン代謝経路でS-アデノシルメチオニンの低下が認められ、メチル化に関与する遺伝子発現（*MAT2A*, *DNMT1*, *DNMT3A*, *DNMT3B*, *TET2*）の変化が認められた。また、ヘム合成経路に関与する遺伝子発現（*FECH*, *ABCG2*, *FLVCR-1a*, *FLVCR-1b*, *HMOX1*, *HMOX2*）の変化が認められ、これらの変化は可逆性であった。

Epigenetics network 解析では、メチオニン除去によって、pluripotency of stem cell, porphyrin and chlorophyll metabolism, microtubule, glutamatergic synapse, KEGG Glioma pathway 等の経路が影響を受けていたことが判明している。

また、マイクロアレイを用いた Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)解析では、メチオニン除去によって、proneural-mesenchymal transition（上皮間葉転換）に関与する遺伝子発現に変化をきたすことが判明し、Stem cell marker(*PROM1*, *OLIG2*, *FOXM1*)が減少することが解ってきた。

メチオニン代謝経路とヘム代謝経路は、メチオニン代謝経路の再編によるエピゲノム修飾を介して、密接に、ダイナミックに関連していると考えられる。ここまでの研究成果は、学術論文として報告予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Watanabe Takashi, Uehara Hisao, Takeishi Go, Chuman Hideki, Azuma Minako, Yokogami Kiyotaka, Hirai Toshinori, Takeshima Hideo	4. 巻 126
2. 論文標題 Characteristics of Preoperative Visual Disturbance and Visual Outcome After Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for Nonfunctioning Pituitary Adenoma in Elderly Patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e706 ~ e712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.02.132	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 Azuma M., Khant Z.A., Kitajima M., Uetani H., Watanabe T., Yokogami K., Takeshima H., Hirai T.	4. 巻 41
2. 論文標題 Usefulness of Contrast-Enhanced 3D-FLAIR MR Imaging for Differentiating Rathke Cleft Cyst from Cystic Craniopharyngioma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 106 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A6359	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 Khant Zaw Aung, Azuma Minako, Kadota Yoshihito, Hattori Youhei, Takeshima Hideo, Yokogami Kiyotaka, Watanabe Takashi, Enzaki Masahiro, Nakaura Takeshi, Hirai Toshinori	4. 巻 405
2. 論文標題 Evaluation of pituitary structures and lesions with turbo spin-echo diffusion-weighted imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116390 ~ 116390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.07.008	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 Yamashita Shinji, Takeshima Hideo, Matsumoto Fumitaka, Yamasaki Kouji, Fukushima Tsuyoshi, Sakoda Hideyuki, Nakazato Masamitsu, Saito Kiyotaka, Mizuguchi Asako, Watanabe Takashi, Ohta Hajime, Yokogami Kiyotaka	4. 巻 14
2. 論文標題 Detection of the KIAA1549-BRAF fusion gene in cells forming microvascular proliferations in pilocytic astrocytoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 1 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0220146	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 Yokogami Kiyotaka, Yamasaki Koji, Matsumoto Fumitaka, Yamashita Shinji, Saito Kiyotaka, Tacheva Asya, Mizuguchi Asako, Watanabe Takashi, Ohta Hajime, Takeshima Hideo	4. 巻 35
2. 論文標題 Impact of PCR-based molecular analysis in daily diagnosis for the patient with gliomas	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Tumor Pathology	6. 最初と最後の頁 141 ~ 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10014-018-0322-3	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 Watanabe Takashi, Suematsu Yuuki, Saito Kiyotaka, Takeishi Go, Yamashita Shinji, Ohta Hajime, Yokogami Kiyotaka, Takeshima Hideo	4. 巻 Apr 20
2. 論文標題 Selection of surgical approach for cerebellar hemangioblastomas based on venous drainage patterns	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosurgical Review	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10143-021-01544-y	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 Suematsu Yuuki, Watanabe Takashi, Takeshima Hideo	4. 巻 150
2. 論文標題 Posterior Petrous Meningioma Fed by a Branch of the Persistent Trigeminal Artery Terminating in the Anterior Inferior Cerebellar Artery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 110 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2021.02.073	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 Azuma Minako, Khant Zaw Aung, Kadota Yoshihito, Takeishi Go, Watanabe Takashi, Yokogami Kiyotaka, Takeshima Hideo, Hirai Toshinori	4. 巻 Jan 25
2. 論文標題 Added Value of Contrast-enhanced 3D-FLAIR MR Imaging for Differentiating Cystic Pituitary Adenoma from Rathke's Cleft Cyst	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2020-0127	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 MATSUMOTO Fumitaka, TAKESHIMA Hideo, YAMASHITA Shinji, YOKOGAMI Kiyotaka, WATANABE Takashi, OHTA Hajime, Miyazaki Brain Tumor Research Group	4. 巻 Jun 21
2. 論文標題 Epidemiologic Study of Primary Brain Tumors in Miyazaki Prefecture: A Regional 10-year Survey in Southern Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.oa.2020-0438	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 Horinouchi Shoichi, Watanabe Takashi, Takeshima Hideo	4. 巻 162
2. 論文標題 Infantile Choroid Plexus Papilloma with Multiple Peritumoral Cysts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 74 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2022.03.068	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 Yamashita Shinji, Takeshima Hideo, Kadota Yoshihito, Azuma Minako, Fukushima Tsuyoshi, Ogasawara Natsuki, Kawano Tomoki, Tamura Mitsuru, Muta Jyunichiro, Saito Kiyotaka, Takeishi Go, Mizuguchi Asako, Watanabe Takashi, Ohta Hajime, Yokogami Kiyotaka	4. 巻 39
2. 論文標題 T2-fluid-attenuated inversion recovery mismatch sign in lower grade gliomas: correlation with pathological and molecular findings	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Tumor Pathology	6. 最初と最後の頁 88 ~ 98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10014-022-00433-6	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 Yokogami Kiyotaka, Kikuchi Taisei, Watanabe Takashi, Nakatake Yasutaka, Yamashita Shinji, Mizuguchi Asako, Takeshima Hideo	4. 巻 22
2. 論文標題 Methionine regulates self-renewal, pluripotency, and cell death of GIC through cholesterol?rRNA axis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 1351 ~ 1366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-022-10280-5	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 Tamura Mitsuru, Yokogami Kiyotaka, Watanabe Takashi, Kawano Tomoki, Muta Junichiro, Yamashita Shinji, Oguri Nobuyuki, Sato Yuichiro, Takeshima Hideo	4. 巻 40
2. 論文標題 PBRM1 and BAP1: novel genetic mutations in malignant transformation of craniopharyngioma? a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Tumor Pathology	6. 最初と最後の頁 40 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10014-022-00444-3	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 Watanabe Takashi, Uehara Hisao, Takeishi Go, Chuman Hideki, Azuma Minako, Yokogami Kiyotaka, Takeshima Hideo	4. 巻 170
2. 論文標題 Proposed System for Selection of Surgical Approaches for Craniopharyngiomas Based on the Optic Recess Displacement Pattern	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e817 ~ e826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2022.11.138	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32件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 渡邊 孝、上原久生、武石 剛、横上聖貴、竹島秀雄
2. 発表標題 Optic recessの偏位からみた頭蓋咽頭腫に対する手術到達法の選択
3. 学会等名 第30回間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊 孝、斎藤清貴、山下真治、太田元、横上聖貴、竹島秀雄
2. 発表標題 高齢者髄膜腫の臨床的特徴と治療戦略
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第78回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yokogami K, Yamashita S, Saito K, Mizuguchi A, Watanabe T, Takeshima H
2. 発表標題 Functional role of MYCN in SHH type TP53 mutated medulloblastoma 's metabolism.
3. 学会等名 EANO 2019 meeting
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊 孝、上原久生1)、武石 剛、横上聖貴、竹島秀雄
2. 発表標題 高齢者の非機能性下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻的経蝶形骨洞手術の視機能改善効果
3. 学会等名 第32回日本老年脳神経外科学会、第29回間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊 孝、外間洋平、武石 剛、竹島秀雄
2. 発表標題 下垂体腺腫に対する経蝶形骨洞手術後の水・電解質管理
3. 学会等名 第28回 日本間脳下垂体学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊 孝、末松裕貴、松元文孝、齋藤清貴、水口麻子、山下真治、大田 元、横上聖貴、竹島秀雄
2. 発表標題 小脳半球上部に発生した血管芽腫に対する手術戦略
3. 学会等名 第23回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomohiro Kawano, Takashi Watanabe, Kiyotaka Yokogami, Tsuyoshi Fukushima, Hideaki Yokoo, Hideo Takeshima
2. 発表標題 Cerebellar radiation-induced glioma after complete remission of pineal tumor
3. 学会等名 第36回日本脳腫瘍病理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊 孝、武石 剛、上原久生、竹島秀雄
2. 発表標題 高齢者における下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻的経蝶形骨洞手術の治療成績
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第77回学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Watanabe, Hisao Uehara, Go Takeishi, Kiyotaka Yokogami, Hideo Takeshima
2. 発表標題 Visual outcome after endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenomas in elderly patients
3. 学会等名 The 15th KYUSHU and Young-Honam Neurosurgical Joint Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊 孝、上原久生、武石 剛、横上聖貴、竹島秀雄
2. 発表標題 高齢者下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻的経蝶形骨洞手術における視機能改善効果
3. 学会等名 第29回間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 第32回 日本老年脳神経外科学会
2. 発表標題 高齢者の非機能性下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻的経蝶形骨洞手術の視機能改善効果
3. 学会等名 渡邊 孝、上原久生、武石 剛、横上聖貴、竹島秀雄
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊 孝
2. 発表標題 下垂体腺腫に対する経蝶形骨洞手術後の水・電解質管理
3. 学会等名 第26回 日本間脳下垂体学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊 孝
2. 発表標題 異なる手術到達法による経鼻的経蝶形骨洞手術後の鼻腔合併症の比較検討
3. 学会等名 第25回 日本間脳下垂体学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊 孝
2. 発表標題 異なる手術到達法による経鼻的経蝶形骨洞手術後の鼻腔合併症の比較検討 .
3. 学会等名 第25回日本間脳下垂体学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊 孝
2. 発表標題 2016WHO脳腫瘍分類における悪性神経膠腫に対するbevacizumabを用いた化学療法の効果
3. 学会等名 第34回日本脳腫瘍学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 渡邊 孝
2. 発表標題 頭蓋内髄膜腫および腫瘍周辺部浮腫の局在が神経認知機能へ与える影響.
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第75回学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 渡邊 孝
2. 発表標題 小脳動静脈奇形に対するガンマナイフ治療9年後の妊娠後期に急激に進行した慢性被膜下脳内血腫の1例
3. 学会等名 第25回日本脳卒中の外科学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 渡邊 孝
2. 発表標題 大型で頭蓋内深部への進展を伴う脳腫瘍に対する内視鏡を併用した低侵襲手術の適応と今後の課題
3. 学会等名 第25回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊 孝
2. 発表標題 Surgical approach and dissection technique for the hemangioblastoma originating in the upper cerebellum.
3. 学会等名 第29回脳神経外科手術と器機学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊孝
2. 発表標題 Optic recessの偏位からみた頭蓋咽頭腫に対する手術到達法の選択
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第79回学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊 孝
2. 発表標題 神経膠芽腫においてメチオニン代謝経路がアミノレブリン酸誘発蛍光強度に及ぼす影響
3. 学会等名 第38回日本脳腫瘍学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊 孝
2. 発表標題 大型で頭蓋内深部への進展を伴う傍鞍部腫瘍に対する内視鏡を用いた低侵襲手術の進歩と課題
3. 学会等名 第31回間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横上聖貴
2. 発表標題 メチオニン代謝がglioma initiating cell (GIC) に及ぼす影響の解明
3. 学会等名 第39回脳腫瘍病理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊 孝
2. 発表標題 メチオニン代謝経路の変化が神経膠芽腫の腫瘍内不均一性や表現型可塑性に与える影響
3. 学会等名 第39回脳腫瘍学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊 孝
2. 発表標題 第三脳室進展を伴う頭蓋咽頭腫に対する経鼻内視鏡手術
3. 学会等名 第28回 日本神経内視鏡学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊 孝
2. 発表標題 頭蓋内深部への進展を伴う間脳下垂体腫瘍に対する手術戦略
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第80回学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊 孝
2. 発表標題 大型傍鞍部腫瘍に対する開頭経鼻同時手術の適応と有効性
3. 学会等名 第32回間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊 孝
2. 発表標題 中枢神経系血管が腫に対する多角的治療戦略
3. 学会等名 第42回 日本脳神経外科コンgres総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊 孝
2. 発表標題 傍鞍部腫瘍に対する開頭経鼻同時手術の適応と今後の展望
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第81回学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊 孝
2. 発表標題 がん遺伝子パネル検査を用いた悪性脳腫瘍に対する precision medicine
3. 学会等名 第40回日本脳腫瘍学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊 孝
2. 発表標題 側脳室・第三脳室前半部腫瘍に対する手術到達法の選択と手術手技
3. 学会等名 第27回 日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊 孝
2. 発表標題 斜台部脊索腫に対する経鼻内視鏡手術の摘出限界と治療戦略
3. 学会等名 第29回 日本神経内視鏡学会
4. 発表年 2022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	片桐 千秋 (Katagiri Chiaki) (00443664)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (18001)	
研究分担者	竹島 秀雄 (Takeshima Hideo) (70244134)	宮崎大学・医学部・教授 (17601)	
研究分担者	石内 勝吾 (Ishiuchi Shogo) (10312878)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (18001)	

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	横上 聖貴 (Yokogami Kiyotaka) (40284856)	宮崎大学・医学部・准教授 (17601)	
研究分担者	菅原 健一 (Sugawara Kenichi) (50375573)	琉球大学・医学部附属病院・講師 (18001)	
研究分担者	山下 真治 (Yamashita Shinji) (40468046)	宮崎大学・医学部・助教 (17601)	

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