

令和 3 年 5 月 29 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04300

研究課題名(和文) エピゲノム制御機構の破綻によるグリオーマ発生・進展機構の解明と治療標的の探索

研究課題名(英文) The elucidation of the mechanism of the development and progression of gliomas due to epigenetic deregulation and the identification of therapeutic targets

研究代表者

武笠 晃丈 (Mukasa, Akitake)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授

研究者番号：90463869

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：神経膠腫(グリオーマ)発生機構のうちエピゲノム制御の異常に起因するものに焦点をあて、DNAメチル化制御異常に伴うヒドロキシメチルシトシン(5-hmc)の変化をOxidative Bisulfite(OxBS)法にて測定した。特にIDH遺伝子変異をもつグリオーマの悪性転化時の変化を解析したところ、悪性転化と関連した能動的脱メチル化領域が同定された。また、さらなる解析により、この能動的脱メチル化が共通の転写因子と関連しており、これに伴って、がん関連遺伝子の転写が制御されていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年注目を浴びているエピゲノム制御破綻に起因する腫瘍発生機構のうち、特にこれまであまり解析されていないヒドロキシメチルシトシンの変化を測定することで明らかにした。また、今回Tab-chip法に代わり使用法を確立し有用性を示したOxBS法は、今後の研究にも役立てられると考える。また、神経膠腫(グリオーマ)悪性化に伴う脱メチル化の一部では、能動的脱メチル化が生じていることを明らかにし、その制御機構解析により、新たな腫瘍化機構解明と治療法開発につながる可能性のあるデータを創出した。

研究成果の概要(英文)：The epigenetic deregulation of gliomas was studied to reveal the mechanism of gliomagenesis. Changes in 5-hydroxymethylcytosine (5-hmc), which accompany the deregulation of DNA methylation, were analyzed using the Oxidative Bisulfite (OxBS) method. Analysis of changes in 5-hmc during the malignant progression of IDH-mutant gliomas revealed actively demethylated regions (AcDRs) that are potentially associated with malignant changes. Further analysis demonstrated these AcDRs to be related to common transcription factors and that these AcDRs regulate the expression of cancer-related genes.

研究分野：脳腫瘍

キーワード：エピゲノム メチル化 ヒドロキシメチル化 腫瘍発生 悪性化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経膠腫(グリオーマ)は、あらゆる治療に抵抗性であり、なかでも高頻度の膠芽腫に至っては、生存期間は1年余りでしかない。研究代表者は、これまで15年以上にわたり、この難治なグリオーマの病態把握と治療法開発のため、各種オミクスデータ解析を基軸に研究に取り組んできた。例えば、その多様な遺伝子変異の解析(Ueki K, et al. Clin Cancer Res 2002) や、マイクロアレイでの遺伝子発現プロファイル解析を施行(Mukasa A et al. Oncogene, 2002; Brain Pathology, 2004) 。さらに、米国LICR, Dr. Cavenee研究室においては、functionalなデータとの統合解析のため、大規模発現データやパスウェイ解析データを cross-reference することで治療標的を絞り込むといったアプローチを試みた(Huang PH, Mukasa A et al. PNAS 2007), (Mukasa A et al. PNAS 2010), (Li M, Mukasa A et al. J Exp Med 2011)。その後は、メチル化プロファイル異常と関連の深い Isocitrate dehydrogenase (IDH) 遺伝子 (IDH1/IDH2) 変異を日本の多数症例のゲノム解析での報告や (Mukasa A, et al. Cancer Sci 2012) 東大先端研・ゲノムサイエンス部門との共同研究のもと、ヒストン遺伝子変異に伴うエピゲノムの特徴的変化を報告した(Aihara K, Mukasa A et al. Neuro-Oncol 2014)。また、次世代シーケンズによる海外との大規模ゲノム解析での共同研究では、低悪性度神経膠腫の多様性を示すなどしてきた (Johnson BE et al. Science 2014) 。さらに、その後の解析にて悪性転化に伴う特徴的な脱メチル化変化(Nomura M et al. Sci Rep 2019)や、小脳グリオーマの特徴的なエピゲノム異常 (Nomura M et al. Acta Neuropathol 2017) を見出している。

今回、以上のようなゲノム・エピゲノムプロファイル解析の経験と、近年施行してきた研究の未発表であるが重要な新規知見に基づき、その研究・発見をさらに発展させるため、TAB-chip法を中心に新たなエピゲノム解析手法を取り入れた、さらなる研究の立案に至った。

2. 研究の目的

グリオーマ発生機構として遺伝子異常に起因したエピゲノム制御の破綻が明らかになりつつあるが、エピゲノム異常から腫瘍化への道筋はいまだ十分に解明されておらず、その治療標的も不明瞭なままである。今回、近年開発されたゲノム DNA メチル化制御異常に伴うハイドロキシメチルシトシン (5-hmc) の変化を効率的に多数のプロープで測定する TAB-chip 法を主軸に、これに ChIP-Seq でのクロマチン動態解析、DNA メチル化解析、遺伝子発現解析などを組み合わせて統合解析することで、a) IDH 遺伝子変異に伴う腫瘍化、b) ヒストン H3 K27M 変異に伴う腫瘍化、c) 新たに小脳グリオーマに見出したクロマチン制御遺伝子異常に伴う腫瘍化、d) 二次性膠芽腫の悪性化機構、など現在未解決の重要な問題の原因解明に迫り、それらを基にした画期的治療法に導くことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) グリオーマの発生機序を明らかにするため、エピゲノム制御破綻が病態に関わると考える脳腫瘍臨床検体、つまり a) IDH 変異を有する腫瘍、b) H3 K27M 変異を有する腫瘍、c) 小脳発生でクロマチン制御遺伝子変異を有する腫瘍、d) 二次性膠芽腫、及びこれらの細胞株 (細胞モデル)・腫瘍幹細胞を、TAB-chip を中心とした新規エピゲノム解析法にて解析する。

(2) これまでに収集した、または新たに取得した遺伝子発現データ、メチル化データなどと統合解析を行い、エピゲノム制御が異常なゲノム DNA 領域を特定する。

(3) エピゲノム制御破綻により異常をきたした分子 (遺伝子) やパスウェイにつき、該当の細胞・動物モデル等を用いて機能検証を行う。さらに、その阻害に有効な薬剤のスクリーニングによる抽出と有効性評価を行い標的療法薬を開発する。

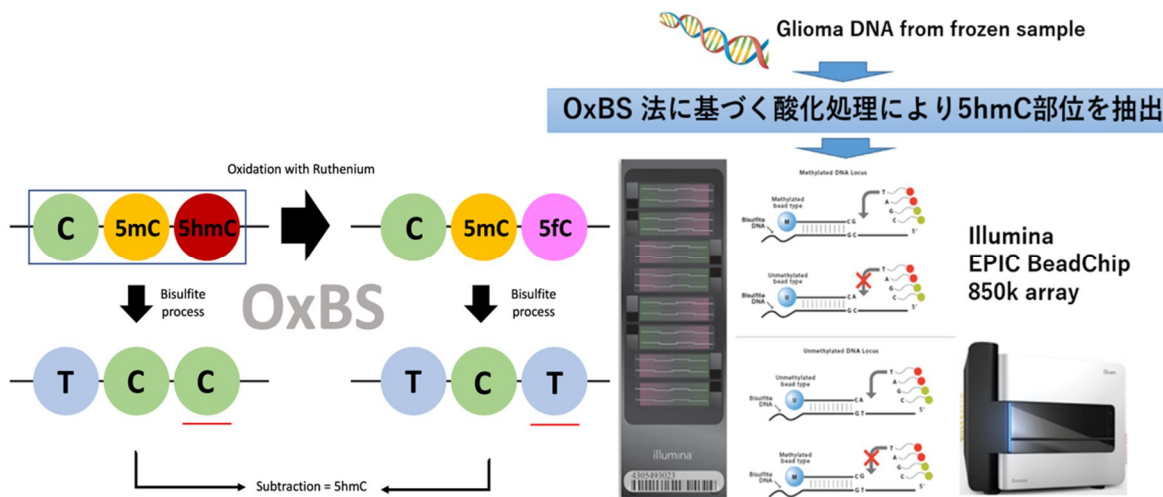
4. 研究成果

前述の研究目的・方法のうち、特に IDH 遺伝子変異に伴う腫瘍化と二次性膠芽腫の悪性化機構の解明に焦点をあてて研究を遂行した。

IDH 遺伝子に変異を持つ神経膠腫 (glioma) の一群 (IDH-mutant glioma) は、経過中に高頻度に悪性転化を起こし、死に至る事で知られる。悪性転化を引き起こす要因に関しては、特定遺伝子の amplification や deletion、細胞の分化障害などが指摘され多くの研究がなされてきたが、単一の原因は特定されず未だ全貌は明らかになっていない。我々は独自の先行研究に基づき、悪性転化に伴う DNA のメチル化変動及びヒドロキシメチル化変動、またそれに伴う遺伝子発現の変化が悪性転化の一因になっていると予想し、悪性転化に伴う DNA ヒドロキシメチル化変動と遺伝子発現変動を解析する事で悪性転化機構の解明を試みた。

(1) まず、東京大学医学部附属病院脳神経外科・熊本大学病院脳神経外科や共同研究施設において手術を受けた神経膠腫腫瘍検体 DNA に定期的にサンガーシーケンズを実施し、IDH-mutant glioma の DNA の追加収集を継続した。そして、これら IDH-mutant glioma の DNA 及び、U87、BT142 等の脳腫瘍細胞株の培養で得た DNA 等に対し EPIC methylation array (Illumina) を用いてゲノム上約 85 万箇所の DNA メチル化及びヒドロキシメチル化を評価した。さらに、これら検

体に対し、これまでに確立した Tet-assisted bisulfite (TAB)-chip 法によるヒドロキシメチルシトシンの測定を行うこととしたが、新たに可能となった Oxidative Bisulfite (OxBS) 法の方が、より正確にこれを測定できる可能性が生じた。ヒドロキシメチルシトシンの正確な測定は本研究において極めて重要なため、まずは、凍結保存された TET 酵素を DNA 酸化反応に用いる TAB 法、及び、金属触媒を酸化反応に用いる OxBS 法の両者を詳細に比較検討することとし、実際に、OxBS 法の方が安定して確度の高い反応が起きる事を確認できた。



図：OxBS 法の原理とメチル化アレイを用いた網羅的 DNA 5hmC 解析

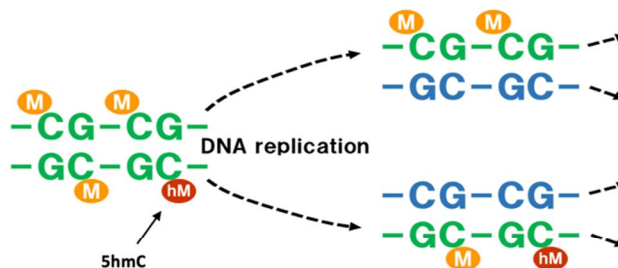
(2) IDH 遺伝子変異を持つ神経膠腫の一群 (IDH-mutant glioma) の悪性転化機構に関し、悪性転化に伴う DNA のメチル化変動及びヒドロキシメチル化変動、それに伴う遺伝子発現の変化を解析する事で悪性転化の機序の解明を試みた。

5 症例の astrocytic glioma 悪性転化症例を解析対象とし、悪性転化前後の手術検体より DNA・RNA を抽出した。DNA に対して Oxidative Bisulfite (OxBS) 法を用いて酸化処理を行い 5-ヒドロキシメチルシトシン (5hmC) を可視化した上でメチル化アレイ (Infinium_EPIC) 施行した。

悪性転化前後の DNA メチル化、ヒドロキシメチル化状態を比較したところ、5 症例において悪性転化時、共通して能動的脱メチル化を認める 3120 箇所の CpG 領域 (能動的脱メチル化領域, actively demethylated regions: AcDR) が同定された。5 症例に共有された 3120 箇所という CpG 数は、偶然による共有が見込まれる CpG 数 831 箇所より有意に多く (Binomial test, $p < 2.2e-16$) この領域は悪性転化時、何らかの生物学的理由に基づき特に優先的に能動的脱メチル化が起きている可能性がある。

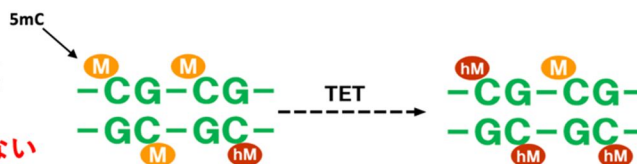
受動的脱メチル化

細胞分裂の加速に伴い起きる



能動的脱メチル化

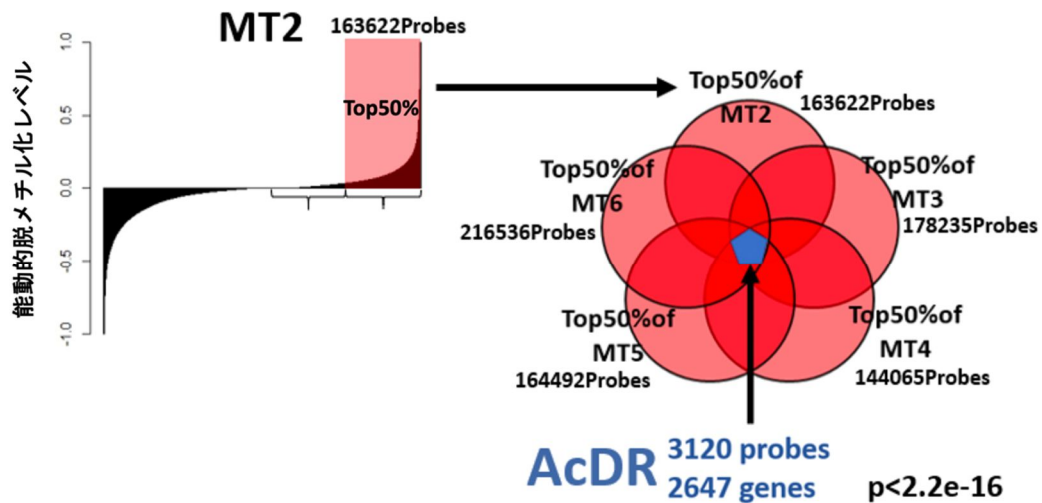
細胞分裂の加速とは関係しない



図：受動的・能動的脱メチル化と、脱メチル化前後の 5hmC の増減

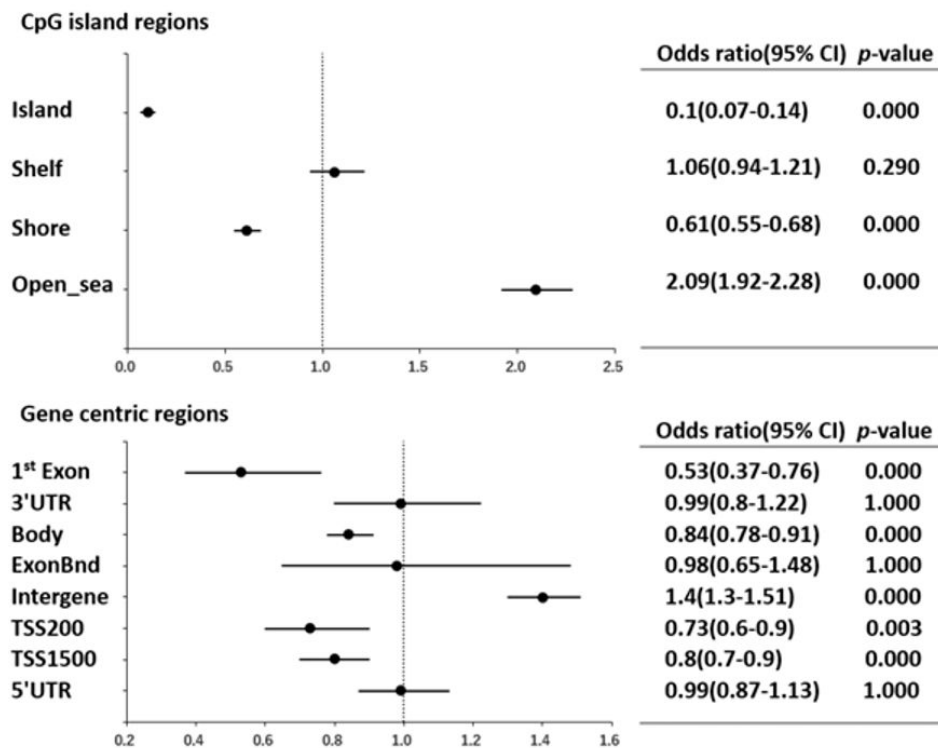
受動的脱メチル化と能動的脱メチル化前後の 5hmC を比較すると、受動的脱メチル化領域では 5hmC が徐々に減少していくのに対し、能動的脱メチル化領域では脱メチル化後に 5mC が減少し、5hmC が増加する。

(3) これまでに、悪性転化に伴い優先的に能動的脱メチル化が起きる 3120 箇所の CpG 領域 (能動的脱メチル化領域, actively demethylated regions: AcDR) を同定しているが、領域的特徴としては、AcDR は open sea 領域及び intergene 領域に多く分布していた。



図：5 症例における能動的脱メチル化共通領域の概念図

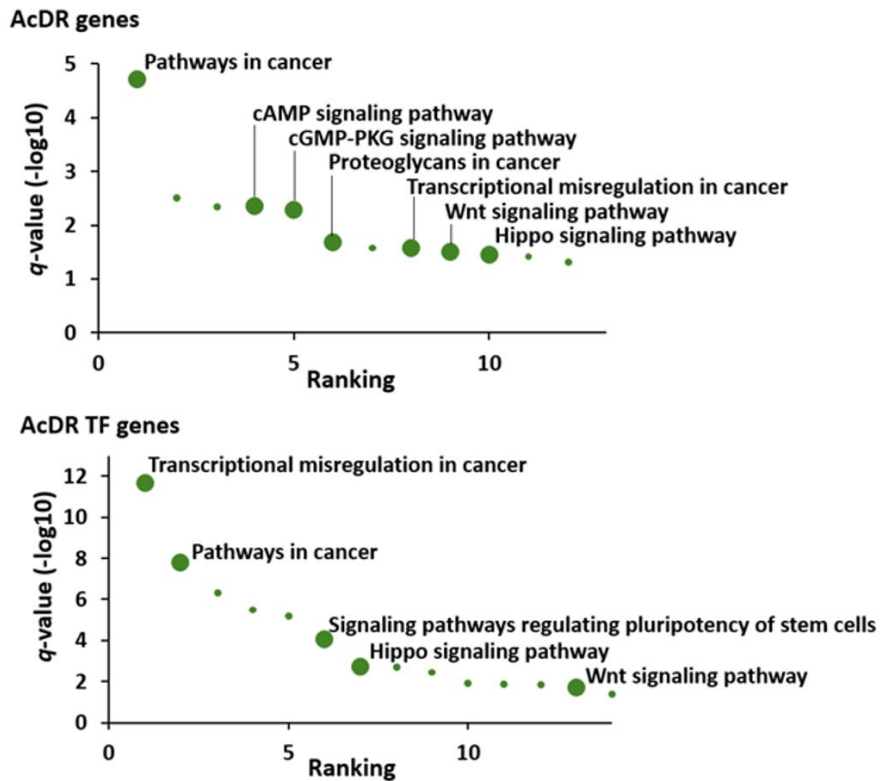
症例 MT2 を例示したが、各症例の能動的脱メチル化レベルが正のプロープのなかで上位 50% (赤色部分) を抽出し、そして 5 症例全てで赤色部分に該当している共有プロープ (青色部分: Actively Demethylated Regions, AcDR) を抽出したところ、3120 プロープ存在した。この 3120 プロープの属する遺伝子数は 2647 遺伝子であった。



図：AcDR が存在する遺伝子領域

AcDR に属するプロープが位置している遺伝子上の位置の偏りを示した。CpG アイランドとの関連に関しては、AcDR に属するプロープは open sea 領域に有意に多く存在しており、island 領域には少ないことが分かる。転写開始点との関連では、AcDR に属するプロープは intergene 領域に多く存在していることが分かる。(Fisher's exact probability test)

遺伝子領域に AcDR を含む遺伝子は 2647 あり、パスウェイ解析を行うと同遺伝子群には Pathways in cancer や Hippo signal 経路といった癌関連経路の遺伝子が有意に濃縮していた。この中で転写因子をコードする遺伝子は 2647 中 140 遺伝子であり、この遺伝子群には Transcriptional misregulation in cancer などの癌関連経路の遺伝子がさらに有意に濃縮していた。これらの事から、悪性転化時に一部の癌関連遺伝子で優先的に能動的脱メチル化が起きている可能性が示唆された。

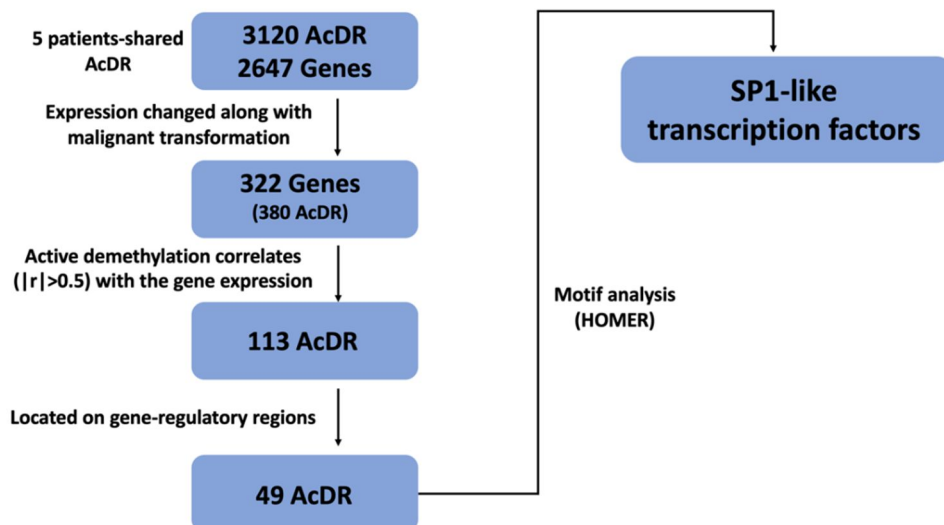


図：AcDR のプローブが属する 2647 遺伝子の KEGG pathway 解析

上：2647 遺伝子全てを用いて解析した結果

下：2647 遺伝子で転写因子をコードする遺伝子のみを抽出（140 遺伝子が該当）し、解析した結果

(4) 遺伝子領域に AcDR を含む 2647 遺伝子の中で、悪性転化に伴い発現変動が起きた遺伝子は 322 あった。この 322 遺伝子は 380 の AcDR を擁しており、その全 AcDR において、能動的脱メチル化の変化と、属する遺伝子の発現変化を相関解析した。結果、380 中 113 の AcDR でその能動的脱メチル化の亢進と遺伝子発現が相関 (Pearson's correlation test, $|r| > 0.5$) していた。AcDR の能動的脱メチル化亢進と属する遺伝子の発現が正の相関をしている AcDR と負の相関をしている AcDR があつたが、負の相関をしている AcDR は、gene body 及び intergenic 領域に多く分布する傾向があつた。公開されている IDHmt glioma の H3K27ac_ChIP 情報を元に、同 113 AcDR の中で遺伝子制御領域に該当すると考えられる AcDR を抽出し、周囲の塩基配列に対し motif 解析を行ったところ、SP1-like transcription factors に属する転写因子の結合 motif が有意に濃縮していた。これらの事から、特定の遺伝子群がある時点で能動的脱メチル化を受け、結果的に共通の転写因子を介してその発現を変化させる事が IDH-mutant glioma の悪性転化の一因になる可能性が示唆された。本研究は神経膠腫悪性転化機構の研究に新たな展望をもたらした。



図：AcDR の絞り込み過程と Motif 解析のフローチャート

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Hide Takuichiro, Komohara Yoshihiro, Miyasato Yuko, Nakamura Hideo, Makino Keishi, Takeya Motohiro, Kuratsu Jun-ichi, Mukasa Akitake, Yano Shigetoshi	4. 巻 30
2. 論文標題 Oligodendrocyte Progenitor Cells and Macrophages/Microglia Produce Glioma Stem Cell Niches at the Tumor Border	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 94 ~ 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2018.02.024	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 Otani Ryohei, Uzuka Takeo, Higuchi Fumi, Matsuda Hadzki, Nomura Masashi, Tanaka Shota, Mukasa Akitake, Ichimura Koichi, Kim Phyo, Ueki Keisuke	4. 巻 109
2. 論文標題 IDH-mutated astrocytomas with 19q-loss constitute a subgroup that confers better prognosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2327 ~ 2335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13635	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 Miki Shunichiro, Imamichi Shoji, Fujimori Hiroaki, Tomiyama Arata, Fujimoto Kenji, Satomi Kaishi, Matsushita Yuko, Matsuzaki Sanae, Takahashi Masamichi, Ishikawa Eiichi, Yamamoto Tetsuya, Matsumura Akira, Mukasa Akitake, Nishikawa Ryo, Masutomi Kenkichi, Narita Yoshitaka, Masutani Mitsuko, Ichimura Koichi	4. 巻 109
2. 論文標題 Concomitant administration of radiation with eribulin improves the survival of mice harboring intracerebral glioblastoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2275 ~ 2285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13637	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 Funato Kosuke, Hayashi Tomoatsu, Echizen Kanae, Negishi Lumi, Shimizu Naomi, Koyama Nasu Ryo, Nasu Nishimura Yukiko, Morishita Yasuyuki, Tabar Viviane, Todo Tomoki, Ino Yasushi, Mukasa Akitake, Saito Nobuhito, Akiyama Tetsu	4. 巻 19
2. 論文標題 SIRT 2 mediated inactivation of p73 is required for glioblastoma tumorigenicity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 45587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201745587	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 Takahashi Miwako, Soma Tsutomu, Mukasa Akitake, Tanaka Shota, Yanagisawa Shunsuke, Momose Toshimitsu	4. 巻 44
2. 論文標題 Pattern of FDG and MET Distribution in High- and Low-Grade Gliomas on PET Images	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 265 ~ 271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLU.0000000000002460	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 Nomura M, Saito K, Aihara K, Nagae G, Yamamoto S, Tatsuno K, Ueda H, Fukuda S, Umeda T, Tanaka S, Takayanagi S, Otani R, Nejo T, Hana T, Takahashi S, Kitagawa Y, Omata M, Higuchi F, Nakamura T, Muragaki Y, Narita Y, Nagane M, Nishikawa R, Ueki K, Saito N, Aburatani H, Mukasa A	4. 巻 9
2. 論文標題 DNA demethylation is associated with malignant progression of lower-grade gliomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-38510-0	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 Nejo Takahide, Tanaka Shota, Ikemura Masako, Nomura Masashi, Takayanagi Shunsaku, Shin Masahiro, Ushiku Tetsuo, Shibahara Junji, Saito Nobuhito, Mukasa Akitake	4. 巻 131
2. 論文標題 Maffucci syndrome complicated by three different central nervous system tumors sharing an IDH1 R132C mutation: case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1829 ~ 1834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2018.6.JNS18729	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 武笠 晃丈	4. 巻 36
2. 論文標題 脳腫瘍のゲノム診療に向けて	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 539 ~ 542
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 野村 昌志, 武笠 晃丈	4. 巻 36
2. 論文標題 小脳神経膠腫	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 558 ~ 561
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 Nakamura T, Yamashita S, Fukumura K, Tanaka K, Tamura K, Tateishi K, Kinoshita M, Fukushima S, Takami H, Fukuoka K, Yamazaki K, Matsushita Y, Ohno M, Miyakita Y, Shibui S, Kubo A, Shuto T, Kocialkowski S, Yamanaka S, Mukasa A, et al.	4. 巻 133
2. 論文標題 Genome-wide DNA methylation profiling identifies primary central nervous system lymphoma as a distinct entity different from systemic diffuse large B-cell lymphoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica	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 Takahashi Miwako, Soma Tsutomu, Mukasa Akitake, Koyama Keitaro, Arai Takuya, Momose Toshimitsu	4. 巻 31
2. 論文標題 An automated voxel-based method for calculating the reference value for a brain tumour metabolic index using 18F-FDG-PET and 11C-methionine PET	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 250 ~ 259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-017-1153-8	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 Takayanagi Shunsaku, Mukasa Akitake, Tanaka Shota, Nomura Masashi, Omata Mayu, Yanagisawa Shunsuke, Yamamoto Shogo, Ichimura Koichi, Nakatomi Hirofumi, Ueki Keisuke, Aburatani Hiroyuki, Saito Nobuhito	4. 巻 19
2. 論文標題 Differences in genetic and epigenetic alterations between von Hippel-Lindau disease-related and sporadic hemangioblastomas of the central nervous system	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 1228 ~ 1236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/neuonc/nox034	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 Otani Ryohei, Mukasa Akitake, Shin Masahiro, Omata Mayu, Takayanagi Shunsaku, Tanaka Shota, Ueki Keisuke, Saito Nobuhito	4. 巻
2. 論文標題 Brachyury gene copy number gain and activation of the PI3K/Akt pathway: association with upregulation of oncogenic Brachyury expression in skull base chordoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2016.12.JNS161444	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 Nomura M, Mukasa A, Nagae G, Yamamoto S, Tatsuno K, Ueda H, Fukuda S, Umeda T, Suzuki T, Otani R, Kobayashi K, Maruyama T, Tanaka S, Takayanagi S, Nejo T, Takahashi S, Ichimura K, Nakamura T, Muragaki Y, Narita Y, Nagane M, Ueki K, Nishikawa R, Shibahara J, Aburatani H, Saito N	4. 巻 134
2. 論文標題 Distinct molecular profile of diffuse cerebellar gliomas	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica	6. 最初と最後の頁 941~956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00401-017-1771-1	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 Takai Keisuke, Tanaka Shota, Sota Takashi, Mukasa Akitake, Komori Takashi, Taniguchi Makoto	4. 巻 108
2. 論文標題 Spinal Cord Astrocytoma with Isocitrate Dehydrogenase 1 Gene Mutation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 991.e13~991.e16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2017.08.142	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 Komuro Akiyoshi, Raja Erna, Iwata Caname, Soda Manabu, Isogaya Kazunobu, Yuki Keiko, Ino Yasushi, Morikawa Masato, Todo Tomoki, Aburatani Hiroyuki, Suzuki Hiromichi, Ranjit Melissa, Natsume Atsushi, Mukasa Akitake, Saito Nobuhito, Okada Hitoshi, Mano Hiroyuki, Miyazono Kohei, Koinuma Daizo	4. 巻 142
2. 論文標題 Identification of a novel fusion gene HMG2-EGFR in glioblastoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1627~1639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.31179	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 Shinojima Naoki, Fujimoto Kenji, Makino Keishi, Todaka Kohei, Yamada Kazumichi, Mikami Yoshiki, Oda Kazutaka, Nakamura Kazumi, Jono Hirofumi, Kuratsu Jun-ichi, Nakamura Hideo, Yano Shigetoshi, Mukasa Akitake	4. 巻 6
2. 論文標題 Clinical significance of polyglutamylation in primary central nervous system lymphoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	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/s40478-018-0522-4	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 Wakabayashi Toshihiko, Members of Japan Clinical Oncology Group Brain Tumor Study Group (JCOG-BTSG)	4. 巻
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
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 武笠 晃丈	4. 巻 24
2. 論文標題 脳腫瘍におけるヒストン H3 K27M変異の意義	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuro-Oncologyの進歩	6. 最初と最後の頁 7~17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11452/neurooncology.24.1_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 武笠 晃丈	4. 巻 36
2. 論文標題 神経膠腫の不均一性による治療抵抗性とその治療戦略	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 307~313
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16件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 武笠晃丈
2. 発表標題 Glioma grade II III の治療戦略
3. 学会等名 第38回日本脳神経外科コンgres総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mukasa A, Nomura M, Nagae G, Yamamoto S, Tatsuno K, Ueda H, Fukuda S, Umeda T, Suzuki T, Otani R, Kobayashi K, Maruyama T, Tanaka S, Takayanagi S, Nejo T, Takahashi S, Ichimura K, Nakamura T, Muragaki Y, Narita Y, Nagane M, Ueki K, Nishikawa R, Shibahara J, Aburatani H, Saito N
2. 発表標題 Molecular characteristics of diffuse cerebellar glioma
3. 学会等名 The 22nd International Conference on Brain Tumor Research & Therapy (ICBTRT) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akitake Mukasa
2. 発表標題 Principles of glioma surgery in adults
3. 学会等名 The 27th Society of Neurosurgeons of South Africa Congress 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akitake Mukasa
2. 発表標題 Glioma: What does the average neurosurgeon need to know about current progress in molecular biology and how will this affect our treatment strategies?
3. 学会等名 The 27th Society of Neurosurgeons of South Africa Congress 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武笠晃丈
2. 発表標題 組織・細胞形態と分子プロファイルの多様性から考える脳腫瘍治療戦略
3. 学会等名 第59回 日本組織細胞化学会 総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武笠晃丈
2. 発表標題 マルチモダリティー時代のグリオーマ治療戦略
3. 学会等名 第23回 日本脳腫瘍の外科学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武笠晃丈
2. 発表標題 脳腫瘍のゲノム医療
3. 学会等名 第77回 日本脳神経外科学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武笠晃丈
2. 発表標題 腫瘍の分子病態と治療との関連から考える皮膚疾患
3. 学会等名 第225回 日本皮膚科学会 熊本地方会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武笠晃丈
2. 発表標題 多様なグリオーマに対する precision medicine の可能性と課題
3. 学会等名 第13回 脳腫瘍の基礎シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akitake Mukasa, Kuniaki Saito, Shota Tanaka, Shunsaku Takayanagi, Yoshitaka Narita, Motoo Nagane, Keisuke Ueki, Ryo Nishikawa, Hiroyuki Aburatani, Nobuhito Saito
2. 発表標題 The characteristics of molecular profile changes in recurrent lower grade gliomas and their implication for therapeutic strategy
3. 学会等名 5th Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology Societies (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akitake Mukasa
2. 発表標題 Spatial Heterogeneity of Molecular Profiles in Gliomas and its Implications for Cell-of-Origin and Targeted Therapy
3. 学会等名 The 72nd Fujihara Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akitake Mukasa, Koki Aihara, Masashi Nomura, Shota Tanaka, Junji Shibahara, Yoshitaka Narita, Motoo Nagane, Ryo Nishikawa, Keisuke Ueki, Hiroyuki Aburatani, Nobuhito Saito
2. 発表標題 Genetic and epigenetic stability of oligodendrogliomas at recurrence
3. 学会等名 The 14th Meeting of the Asian Society for Neuro-Oncology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akitake Mukasa, Masashi Nomura, Kuniaki Saito, Koki Aihara, Genta Nagae, Takahide Nejo, Shota Tanaka, Shunsaku Takayanagi, Satoshi Takahashi, Mayu Omata, Taishi Nakamura, Yoshitaka Narita, Yoshihiro Muragaki, Motoo Nagane, Keisuke Ueki, Ryo Nishikawa, Hiroyuki Aburatani, Nobuhito Saito
2. 発表標題 Characteristic molecular profile changes in primary and recurrent gliomas depending on their histopathology
3. 学会等名 22nd Annual Meeting of the Society of Neuro-Oncology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武笠晃丈、相原功輝、野村昌志、田中將太、高柳俊作、永根基雄、成田善孝、植木敬介、油谷浩幸、齊藤延人
2. 発表標題 再発 oligodendroglioma の ゲノム・エピゲノムの安定性
3. 学会等名 第34回日本脳腫瘍病理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akitake Mukasa, Masashi Nomura, Kuniaki Saito, Koki Aihara, Genta Nagae, Takahide Nejo, Shunsaku Takayanagi, Shota Tanaka, Taishi Nakamura, Yoshitaka Narita, Yoshihiro Muragaki, Motoo Nagane, Keisuke Ueki, Ryo Nishikawa, Hiroyuki Aburatani, Nobuhito Saito
2. 発表標題 Integrated and comparative multi-omics analysis of primary and recurrent glioma and its clinical application
3. 学会等名 第76回日本脳神経外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武笠晃丈、野村昌志、齊藤邦昭、相原功輝、永江玄太、上田 宏生、山本 尚吾、辰野 健二、根城 堯英、高橋 慧、高柳俊作、田中將太、花 大洵、北川陽介、中村大志、成田善孝、村垣善浩、永根基雄、西川 亮、植木敬介、油谷浩幸、齊藤延人
2. 発表標題 初発・再発神経膠腫のマルチオミクス比較解析から考える悪性転化機序とその治療戦略
3. 学会等名 第35日本脳腫瘍学会
4. 発表年 2017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	永江 玄太 (NAGAE Genta) (10587348)	東京大学・先端科学技術研究センター・講師 (12601)	
研究 分担者	篠島 直樹 (SHINOJIMA Naoki) (50648269)	熊本大学・病院・講師 (17401)	
研究 分担者	田中 将太 (TANAKA Shota) (80643725)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	

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
---------	---------