

令和 2 年 7 月 12 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17739

研究課題名(和文) 膠芽腫における神経成長関連タンパク質-43kDa(GAP-43)のリン酸化の解析

研究課題名(英文) Analysis of the role of phosphorylated neuronal growth-associated protein-43 kDa (GAP-43) in progression of glioblastoma

研究代表者

岡田 正康 (Masayasu, Okada)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：00626492

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：悪性脳腫瘍のなかで最も難治である膠芽腫における細胞突起形成と治療抵抗性に関わる神経成長関連タンパク質-43kDa(GAP-43)自体を制御する観点での治療応用は、未解明であった。研究代表者は、膠芽腫摘出標本から調整したタンパク質をリン酸化プロテーム解析することで、GAP-43の新規リン酸化部位を同定した。また今回発見したGAP-43の新規リン酸化部位をリン酸化させる責任キナーゼが、齧歯類のGAP-43と同様にヒトのGAP-43においてもJNKであることを突き止めた。本研究は、JNK制御によるGAP-43リン酸化抑制という膠芽腫の治療法確立のための基礎となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究代表者は、五十嵐道弘教授(新潟大学大学院医歯学系神経生化学分野)らとともに、げっ歯類の神経細胞の軸索伸長時に活性化するGAP-43の新規リン酸化部位(セリン(S)96とトレオニン(T)172)とそのリン酸化キナーゼがJNKであることを2018年の*iScience*誌に報告し、停滞していたGAP-43研究を前進させた。本研究は、ヒト膠芽腫に発現するGAP-43においても、齧歯類と相同性のある配列がリン酸化し、そのキナーゼがJNKであることを確認した。この結果は、ヒトのGAP-43の理解を深め、GAP-43のリン酸化制御の観点で膠芽腫の新規治療法の基盤となる重要な発見である。

研究成果の概要(英文)：The therapeutic application from the viewpoint of controlling the nerve growth-related protein-43kDa (GAP-43) itself, which is involved in cell projection formation and treatment resistance in glioblastoma, which is the most intractable malignant brain tumor, has not been elucidated. I identified novel phosphorylation sites of GAP-43 by performing a phosphoproteome analysis by human glioblastoma excised specimen. I also found the kinase responsible for the novel phosphorylation site of GAP-43 in human is JNK, as well as in rodents. This study presents the first step forwards to the development of a new approach to glioblastoma treatment focusing on control of phosphorylation of GAP-43.

研究分野：脳腫瘍

キーワード：膠芽腫 GAP-43 神経成長因子 リン酸化 プロテオーム解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経細胞が軸索を伸ばし回路を形成するシステムは、がん細胞が突起を伸ばし浸潤する細胞運動に類似するが、こうした細胞形態変化を支える分子機構の解明は新たな疾患理解、治療法につながる。神経回路形成時に神経細胞で発現上昇する神経成長関連タンパク質-43kDa (Growth associated protein-43 (GAP-43))が知られていたが、ヒトを対象としたこの分子の研究はこれまでほとんどなされて来なかった。近年、難治性脳腫瘍のうち1p/19q共欠失がない膠芽腫がGAP-43を発現し、Tumor microtubesと呼ぶ細胞突起を形成し腫瘍細胞間にネットワークを形成することで放射線への治療抵抗性を持つ細胞になると報告された(Osswald et.al., Nature 2015; 528(7580):93-98)。GAP-43を治療ターゲットにする場合、腫瘍細胞におけるGAP-43自体の発現を薬剤で減らす、もしくはGAP-43の機能(リン酸化)活性を低下させることが想定されるが、どちらについても今のところ報告はない。

そうした中、研究代表者らは質量分析計によるリン酸化プロテオミクスを駆使し、神経軸索の伸長(発生・再生)に関連するGAP-43の新規リン酸化部位数か所(セリン(S)96、トレオニン(T)172)とそのリン酸化を担うキナーゼとしてJNKを同定した。この結果をもとに、ヒトへの臨床応用を検討し、膠芽腫の手術摘出標本を用いた免疫組織化学染色、生化学的解析によりGAP-43のリン酸化部位(トレオニン172 (T172))が膠芽腫に発現することを発見した。

研究代表者は、膠芽腫の細胞間を繋ぐ新たなTumor microtubesという突起構造の要因として報告されたGAP-43のリン酸化修飾に着目し、GAP-43のリン酸化活性をターゲットとした腫瘍形成メカニズムの解明や治療法の開発を目指し、本研究に着手した。

2. 研究の目的

膠芽腫の細胞間を繋ぐ新たなTumor microtubesという突起構造の要因として報告されたGAP-43について、我々は齧歯類において神経軸索伸長時に発現するリン酸化部位として新規にS96、T172、それらのリン酸化責任キナーゼとしてJNKを発見した。この知見をヒトに応用し、膠芽腫に見られるTumor microtubesという細胞突起構造体の形成要因であるGAP-43のリン酸化活性をターゲットとした腫瘍形成メカニズムの解明や治療法の開発を目指すことを目的とした。

この研究を遂行するため、1)ヒト膠芽腫の手術摘出凍結保存試料からリン酸化プロテーム解析によってGAP-43のリン酸化部位を網羅的に検討し、着目するリン酸化部位を明確化する、2)培養細胞で、ヒト型GAP-43を強制発現させ、リン酸化を生化学的に確認し、その責任キナーゼを同定する、3)膠芽腫を含めたgliomaの病理標本やヒト膠芽腫の摘出組織から樹立した腫瘍細胞株を用いて、GAP-43のリン酸化とそのキナーゼの発現を生化学的・病理学的に検証する、の3点を目的として研究を進めることとし、膠芽腫におけるGAP-43のリン酸化部位の同定と発現意義の検討、リン酸化キナーゼの同定を目指した。

3. 研究の方法

膠芽腫におけるGAP-43のリン酸化に着目し、ヒトのGAP-43では未だ報告のないリン酸部位とそのキナーゼ同定を目指した。

(1)膠芽腫のリン酸化プロテオミクス解析

GAP-43は、正常神経細胞にのみ発現するタンパクであり、我々が齧歯類の神経細胞で発見したGAP-43リン酸化部位は、膠芽腫では一部しかみていない可能性がある。そこで、膠芽腫凍結保存試料からタンパク質を精製のため、アクリルアミドゲルで電気泳動し、同時にWestern blottingで確認したGAP-43のバンドが位置する部位でアクリルアミドゲルを切除し、ゲルのままトリプシンでタンパク質をペプチド断片にし(in Gel-digestion)、そのペプチド断片を質量分析計(Ab SCIEX Triple TOF 5600+)で解析した。検出データは、ソフトウェア(Mascot Daemon, Matrix Science社とProtein Pilot, Sciex社)で、FDR1%未満のものを検出した。

(2)ヒトGAP-43のリン酸化とその責任キナーゼの検証

ヒトGAP-43の野生型のfull lengthのペプチドをpEGFP-N1 vectorのmulti cloning siteに挿入し、E.Coil(competent high DH5, TOYOBO, Japan)にTransfectionしてDNAを精製した。またKOD-Plus-Mutagenesis Kit(Toyobo Co., Inc., Japan)を用いて、ヒト型GAP-43 T172のアラニン置換体(T172A)プラスミドを作製した。このプラスミドをHEK293T、U87、U251細胞などの細胞株にlipofection(Lipofectamine 3000, thermo fisher scientific)することで強制発現系を得た。上記のように作成した細胞を用いて、immunocytochemistry(ICC)は共焦点レーザー顕微鏡(FV1200, Olympus, Japan)や超解像度顕微鏡(ELYRA, ZEISS, Japan)を用いて撮影し、細胞回収タンパク質をWestern Blottingで解析した。キナーゼの同定には、阻害薬としてJNK阻害薬(SP600125, inhibitor), inhibitor), ERK阻害薬(U0126)、p38阻害薬(SB20350)を使用した。

(3)膠芽腫におけるGAP-43の発現とGAP-43リン酸化を病理学的に検証

ヒト摘出組織から腫瘍細胞株を樹立した細胞や購入したglioma細胞を用いて、GAP-43の発現やリン酸化をin vitroで検証する。尚、腫瘍細胞樹立については新潟大学倫理委員会より“ヒト脳腫瘍からの安定腫瘍幹細胞株の樹立と新規治療薬の探索への基礎研究”(承認番号:2583)に基づき、患者の同意のものと樹立した細胞を用いた。

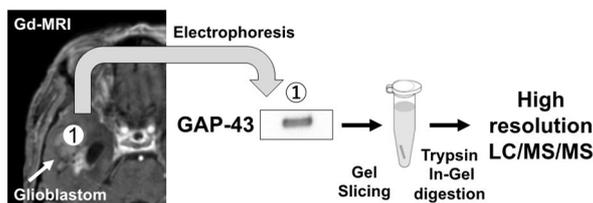
さらに新潟大学倫理審査委員会承認された研究課題“中枢神経疾患における神経成長関連

タンパク質 GAP-43 の関与についての研究” (承認番号:2661)に基づき、新潟大学脳研究所で保存された既存試料である中枢神経凍結保存組織、パラフィン包埋標本を使用し、免疫組織化学染色や Western blotting によりリン酸化の発現とキナーゼの発現を検証した。

4. 研究成果

(1) 膠芽腫のリン酸化プロテオミクス解析

図 1 の Workflow に従い、合計 60 μg 分の腫瘍組織から調整したタンパク質を電気泳動し、その中から GAP-43 の発現を認めた位置のゲルを切り出し、in-Gel digestion でペプチドを抽出してリン酸化プロテオミクス解析を行った。



99%の confidence level で FDR1%の精度で 10 個のリン酸化ペプチドを確認した。マウス(齧歯類)の成長期の脳の成長円錐で確認していた GAP-43 のリン酸化部位のうち、セリン(S)96 は確認できなかった。一方、S142 と T172 にあたるペプチド配列はヒト膠芽腫の GAP-43 にも存在し、その 2 力所は検出回数で 1 位と 2 位であった。その他 4 箇所のリン酸化ペプチドが確認された。この結果は、齧歯類と homo sapiens の GAP-43 のアミノ酸配列の相同性を確認すると、S142(ヒトで 151)と T172(ヒトで 181、以下齧歯類の配列で表記)は確かに存在し、齧歯類の成長期の脳の成長円錐で最も多く検出されていた S96 は配列上存在しなかった。この知見は、ヒト GAP-43 に関する世界で初めて確認された結果である。また齧歯類の結果と同様にアミノ酸のプロリンの一つ前のセリンもしくはトレオニン残基であることも確認された。このリン酸化プロテオミクスの結果を持って、齧歯類の成長期の脳の成長円錐で 9 番目に検出され、GAP-43 では 2 番目に多く検出された T172 のリン酸化の抗体を作成した。

図 1: リン酸化プロテオミクス Workflow

(2) ヒト GAP-43 のリン酸化とその責任キナーゼの検証

本研究期間に、齧歯類の発生段階の成長円錐からリン酸化プロテオーム解析からプロリンの前のアミノ酸残基(Proline-directed phosphosite)にリン酸化が起きていること、さらに成長円錐では GAP-43、MAP1B、Robo2、SCG10 のリン酸化頻度が高く、その責任キナーゼが JNK であること、最も高頻度のリン酸化部位が GAP-43 S96 であり、9 番目に多いリン酸化が GAP-43 T172 であることを結果として得た。さらに齧歯類の成体の末梢神経の損傷後 3 日目の神経再生中の組織から GAP-43 S96 のリン酸化をプロテオーム解析から確認し絶対定量で 4.1 倍定常状態の神経よりも増加していることを報告した (Kawasaki*, Okada*, (*:equal contribution) iScience 2018)。この結果をもとに、ヒト型 GAP-43 の野生型と T172A 変異体を HEK293T 細胞に導入したタンパク質をそれぞれ Western blotting で確認したところ、作成した GAP-43 T172 リン酸化検出(pT172)抗体の特異性は、ヒト GAP-43 野生型のみ反応したことから、リン酸化と特異的に検出する抗体であると判明した。

またヒト GAP-43 のアミノ酸配列からデータベース “KinasePhos” で *in silico* 解析すると、MAP キナーゼとの結果を得ており、MAPK にあたる p38、ERK、JNK を薬剤で阻害する実験を HEK293T 細胞にヒト型 GAP-43 を強制発現させる実験系で行った。Western blotting による解析で独立した複数回の実験による輝度値解析によって齧歯類と同じく、JNK 阻害薬 (SP600125(20 μM), inhibitor (μM))によって有意に抑制されたことを確認した(図 2)。

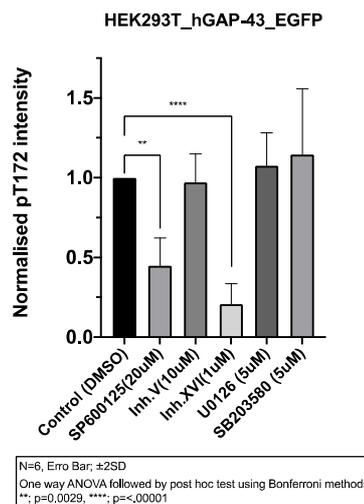


図 2: ヒト GAP-43 T172 は JNK 抑制

(3) 膠芽腫における GAP-43 リン酸化を病理学的に検証

glioma 培養細胞株に GAP-43 と pT172 の発現の検証

U87、U251、T98 などの購入できる glioma 細胞株の GAP-43 の発現を Western blotting で検出したところ、内因性に GAP-43 は発せず、一方患者由来腫瘍組織から樹立した glioma 細胞(NGT11、40、60(新潟大学脳神経外科で命名))では、GAP-43 の発現量に差があるものの内因性に発現が確認された。さらに NGT40 と 60 は、Collagen coat した Dish に接着させた状態では、過酸化水素水を 10、100、250、500、1000 μM と加えると 100-500 μM で JNK はリン酸化し、GAP-43 自体の発現は少ないが、GAP-43 pT172 の発現は顕著になった。これは酸化ストレス、すなわち JNK の活性化によって GAP-43 T172 がリン酸化することを示す。

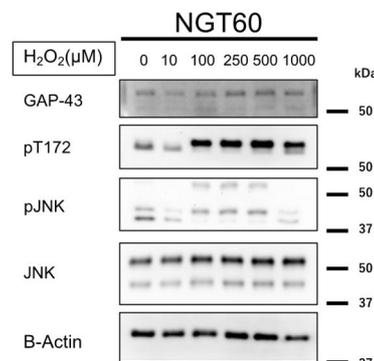


図 3: 酸化ストレスと pT172 発現

glioma 培養細胞株に GAP-43 を強制発現

Mark D Fisherman らは、神経細胞以外の哺乳動物の細胞株である COS7 細胞や CHO 細胞に rat GAP-43 遺伝子を強制発現させたところ filopodial processes が増え、延長したと報告した (*Science* 1989;244(4909),1193-1195)。研究代表者は、ヒト GAP-43 遺伝子を、GAP-43 を内在性に発現していない glioma 細胞株に U251 細胞を強制発現させたところ Filopodia が延長し、Filopodia の数が有意に増加することを確認した。

この結果は、Glioma 細胞においても GAP-43 は細胞膜構造を変化させて Filopodia を増加させ、延長させるために必要なタンパク質であることを示した。

膠芽腫摘出標本における GAP-43 の発現とそのリン酸化

Internet 上の Data base 解析サイトである GEPIA(Gene Expression Profiling Interactive Analysis)において、Low grade glioma では GAP-43 発現は低く、High grade glioma では GAP-43 発現が強いと確認できた。今回の研究では、WHO grade 4 (High grade)の膠芽腫摘出病理標本で GAP-43 の免疫組織化学染色(ICH)を行うと 17 例中 14 例で発現を確認した。一方、WHO grade 3 の Anaplastic astrocytoma の ICH では、5 例中一例も GAP-43 発現を確認できなかった。Data Base 上と同様の傾向であることを確認した。

WHO grade3 神経膠腫と 4 の膠芽腫組織を用いた免疫組織化学染色(ICH)を行った結果から GAP-43 を対象とする研究で、以下の重要な知見を得た。

- ・ WHO grade3 神経膠腫では、ほぼ腫瘍内に GAP-43 及び pT172 の陽性像を認めない。
- ・ GAP-43 自体は正常大脳皮質で発現を認めるタンパク質であり、タンパク質の発現解析だけでは、腫瘍細胞由来か正常大脳由来かは判別が不可能であり、ICH での確認が必須である。
- ・ 特に浸潤性の膠芽腫では、正常神経は破壊されて腫瘍内に残っていないことから、ICH で腫瘍細胞と正常神経細胞における GAP-43 の発現を区別可能である。
- ・ 膠芽腫細胞において、GAP-43 は腫瘍組織内に確認できる。しかし全ての腫瘍細胞で確認できるわけではない(図 4)。
- ・ GAP-43 の陽性細胞がイコール pT172 の発現領域ではない。pT172 が発現する領域は壊死巣の周辺や血管増生域の周囲に認める傾向にある(図 5)。
- ・ pT172 の責任キナーゼである pJNK の発現域は、組織染色上 pT172 の発現域を大まかにカバーする領域に認める(図 5)。

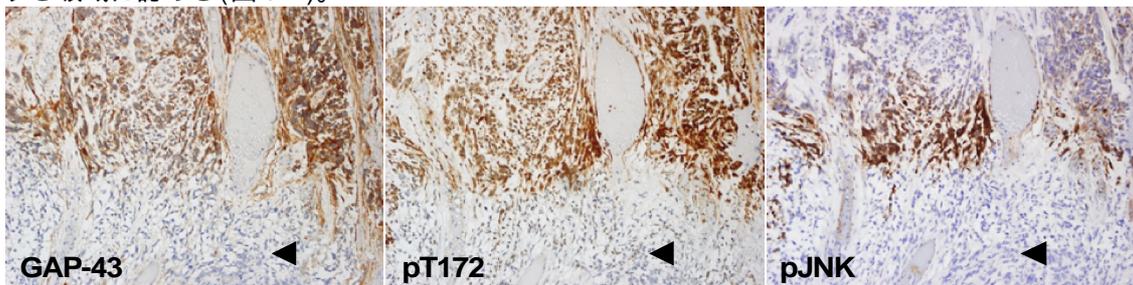


図 4. GAP-43、pT172、pJNK 抗体による膠芽腫組織染色結果 1(◄ : GAP-43 陰性腫瘍領域)

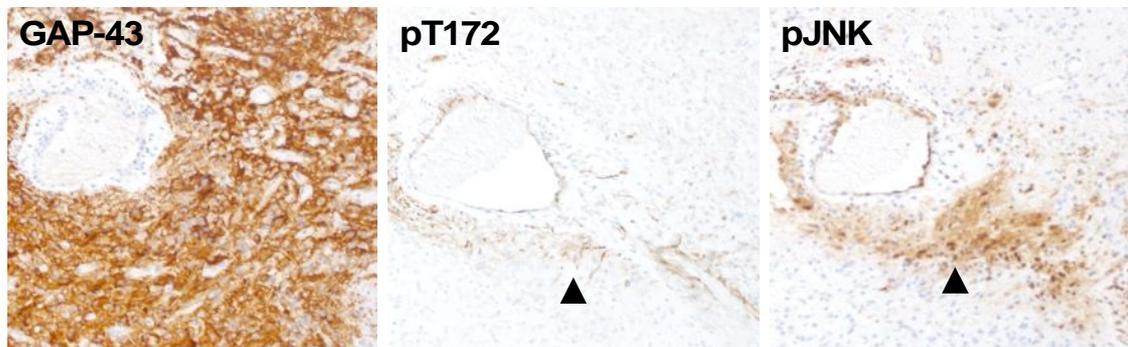


図 5 : GAP-43、pT172、pJNK 抗体による膠芽腫組織染色結果 2(▲ : pT172、pJNK 陽性領域)

以上の膠芽腫細胞の GAP-43 自体の発現、pT172 発現、責任キナーゼ JNK 発現とその病理学的な検討について論文を準備している。さらに今後の展開として、ヒト膠芽腫由来腫瘍細胞を Nude mouse に orthotopic transplantation を行う Patient-Derived Xenograft Model によって、GAP-43 pT172 の発現と、JNK 阻害に基づく治療実験モデルとして検証を始める予定である。

引用文献

1. Osswald M, et al., *Nature* 2015, 528(7580):93-98, doi: 10.1038/nature16071
2. Zuber MX, Goodman DW, Karns LR, Fishman MC. *Science* 1989, Jun 9;244(4909):1193-5.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 10件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Kawasaki Asami*, Okada Masayasu*, Tamada Atsushi*, Okuda Shujiro, Nozumi Motohiro, Ito Yasuyuki, Kobayashi Daiki, Yamasaki Tokiwa, Yokoyama Ryo, Shibata Takeshi, Nishina Hiroshi, Yoshida Yutaka, Fujii Yukihiko, Takeuchi Kosei, Igarashi Michihiro (*:equal contribution) | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Growth Cone Phosphoproteomics Reveals that GAP-43 Phosphorylated by JNK Is a Marker of Axon Growth and Regeneration | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 iScience | 6. 最初と最後の頁 190 ~ 203 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2018.05.019 | 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 Igarashi Michihiro, Kawasaki Asami, Ishikawa Yuya, Honda Atsuko, Okada Masayasu, Okuda Shujiro | 4. 巻 339 |
| 2. 論文標題 Phosphoproteomic and bioinformatic methods for analyzing signaling in vertebrate axon growth and regeneration | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Methods | 6. 最初と最後の頁 108723 ~ 108723 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneumeth.2020.108723 | 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 岡田正康、栗田学、河寄麻実、大石誠、藤井幸彦、五十嵐道弘 | 4. 巻 814(1) |
| 2. 論文標題 細胞突起形成抑制による膠芽腫治療戦略 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 新潟県医師会報 | 6. 最初と最後の頁 9,10 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2019.01568 | 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 Ishikawa Yuya, Okada Masayasu, Honda Atsuko, Ito Yasuyuki, Tamada Atsushi, Endo Naoto, Igarashi Michihiro | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Phosphorylation sites of microtubule-associated protein 1B (MAP21B) are involved in axon growth and regeneration | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Molecular Brain | 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/s13041-019-0510-z | 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 Kanemaru Yu, Natsumeda Manabu, Okada Masayasu, Saito Rie, Kobayashi Daiki, Eda Takeyoshi, Watanabe Jun, Saito Shoji, Tsukamoto Yoshihiro, Oishi Makoto, Saito Hirotake, Nagahashi Masayuki, Sasaki Takahiro, Hashizume Rintaro, Aoyama Hidefumi, Wakai Toshifumi, Kakita Akiyoshi, Fujii Yukihiko | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Dramatic response of BRAF V600E-mutant epithelioid glioblastoma to combination therapy with BRAF and MEK inhibitor: establishment and xenograft of a cell line to predict clinical efficacy | 5. 発行年 2019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/s40478-019-0774-7 | 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 Kanai Tomotake, Kondo Naoki, Okada Masayasu, Sano Hiroshige, Okumura Go, Kijima Yasufumi, Ogose Akira, Kawashima Hiroyuki, Endo Naoto | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 The JNK pathway represents a novel target in the treatment of rheumatoid arthritis through the suppression of MMP-3 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Surgery and Research | 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/s13018-020-01595-9 | 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 NOZAWA Takanori, OKADA Masayasu, NATSUMEDA Manabu, EDA Takeyoshi, ABE Hideaki, TSUKAMOTO Yoshihiro, OKAMOTO Kouichirou, OISHI Makoto, TAKAHASHI Hitoshi, FUJII Yukihiko, KAKITA Akiyoshi | 4. 巻 59 |
| 2. 論文標題 EGFRvIII Is Expressed in Cellular Areas of Tumor in a Subset of Glioblastoma | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica | 6. 最初と最後の頁 89 ~ 97 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.oa.2018-0078 | 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 平石哲也、梶田学、岡田正康、大石誠、藤井幸彦 | 4. 巻 2 |
| 2. 論文標題 悪性髄膜腫における個別化医療の可能性 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Precision Medicine | 6. 最初と最後の頁 54-58 |
| 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 Abe Hideaki, Natsumeda Manabu, Okada Masayasu, Watanabe Jun, Tsukamoto Yoshihiro, Kanemaru Yu, Yoshimura Junichi, Oishi Makoto, Hashizume Rintaro, Kakita Akiyoshi, Fujii Yukihiko | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 MGMT Expression Contributes to Temozolomide Resistance in H3K27M-Mutant Diffuse Midline Gliomas | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in 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) 10.3389/fonc.2019.01568 | 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 ABE Hideaki, NATSUMEDA Manabu, KANEMARU Yu, WATANABE Jun, TSUKAMOTO Yoshihiro, OKADA Masayasu, YOSHIMURA Junichi, OISHI Makoto, FUJII Yukihiko | 4. 巻 58 |
| 2. 論文標題 MGMT Expression Contributes to Temozolomide Resistance in H3K27M-Mutant Diffuse Midline Gliomas and MGMT Silencing to Temozolomide Sensitivity in IDH-Mutant Gliomas | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica | 6. 最初と最後の頁 290 ~ 295 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.ra.2018-0044 | 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 伊藤 裕平、島袋 充生、喜古 雄一郎、岡田 正康、齋藤 清、神宮宇 伸哉、佐藤 祐介、佐藤 拓、村上 友太、藤井 正純、佐久間 潤、岩崎 麻里子、工藤 明宏 | 4. 巻 48 |
| 2. 論文標題 症例 腫瘍の局在診断に苦慮した症候性ACTHおよびGH産生性重複下垂体腺腫の1例 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科 | 6. 最初と最後の頁 253 ~ 260 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204171 | 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 Watanabe Jun, Natsumeda Manabu, Kanemaru Yu, Okada Masayasu, Oishi Makoto, Kakita Akiyoshi, Fujii Yukihiko | 4. 巻 60 |
| 2. 論文標題 Comparison of circulating tumor DNA between body fluids in patients with primary central nervous system lymphoma | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Leukemia & Lymphoma | 6. 最初と最後の頁 3587 ~ 3589 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2019.1639169 | 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 Jun, Natsumeda Manabu, Okada Masayasu, Kobayashi Daiki, Kanemaru Yu, Tsukamoto Yoshihiro, Oishi Makoto, Kakita Akiyoshi, Fujii Yukihiro | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 High Detection Rate of MYD88 Mutations in Cerebrospinal Fluid From Patients With CNS Lymphomas | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 JCO Precision Oncology | 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) 10.1200/P0.18.00308 | 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 Jun, Natsumeda Manabu, Okada Masayasu, Kanemaru Yu, Tsukamoto Yoshihiro, Oishi Makoto, Kakita Akiyoshi, Fujii Yukihiro | 4. 巻 128 |
| 2. 論文標題 Podoplanin Expression and IDH-Wildtype Status Predict Venous Thromboembolism in Patients with High-Grade Gliomas in the Early Postoperative Period | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 World Neurosurgery | 6. 最初と最後の頁 e982~e988 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.05.049 | 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 - |

〔学会発表〕 計11件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Masayasu Okada, Asami Kawasaki, Atsushi Tamada, Manabu Natsumeda, Makoto Oishi, Kazunobu Sawamoto, Kosei Takeuchi, Fujii Yukihiro, Michihiro Igarashi |
| 2. 発表標題 Localization of phosphorylated protein GAP-43 |
| 3. 学会等名 NEURO2019 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Masayasu Okada, Yuta Sato, Asami Kawasaki, Natsumeda Manabu, Makoto Oishi, Kazunobu Sawamoto, Fujii Yukihiro, Michihiro Igarashi |
| 2. 発表標題 A molecular marker in neural development and plasticity in primates. |
| 3. 学会等名 AMED-CREST恒常性領域&適応・修復領域 合同国際シンポジウム |
| 4. 発表年 2019年~2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Masayasu Okada, Asami Kawasaki, Atsushi Tamada, Yutaka Yoshida, Takeuchi Kosei, Yukihiko Fujii, Michihiro Igarashi, |
| 2. 発表標題 Phosphorylation-dependent molecular marker for axon growth/regeneration in rodents and primates |
| 3. 学会等名 第41回日本神経科学大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 岡田正康, 河崎麻実, 玉田篤史、吉田豊、武内恒成、棗田学、大石誠、藤井幸彦、五十嵐道弘 |
| 2. 発表標題 神経成長関連タンパク質GAP-43のリン酸化機能解明 |
| 3. 学会等名 文部科学省 新学術領域研究学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム |
| 4. 発表年 2018年～2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Masayasu Okada, Asami Kawasaki, Atsushi Tamada, Yutaka Yoshida, Takeuchi Kosei, Yukihiko Fujii, Michihiro Igarashi, |
| 2. 発表標題 The Growth Cone phosphoproteomics reveals an Axonal Regeneration Marker |
| 3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia Conference in Awaji (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 岡田正康, 河崎麻実, 玉田篤史、吉田豊、武内恒成、棗田学、大石誠、藤井幸彦、五十嵐道弘 |
| 2. 発表標題 成長円錐のリン酸化プロテオミクスが明らかにした 軸索再生マーカー |
| 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 Masayasu Okada, Asami Kawasaki, Yasuyuki Ito, Atsushi Tamada, Yutaka Yoshida, Takeuchi Kosei, Yukihiro Fujii, Michihiro Igarashi |
| 2. 発表標題 Analysis of Axon Growth and phospho-GAP-43 in Rodents and Primates |
| 3. 学会等名 第8回新潟大学脳研究所共同研究拠点国際シンポジウム |
| 4. 発表年 2018年～2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 岡田正康、河崎麻実、伊藤泰行、武内恒成、吉田豊、藤井幸彦、五十嵐道弘 |
| 2. 発表標題 The quantitative phosphoproteomics reveals the increased phosphorylation of GAP-43 at the Peripheral Nerve Regeneration |
| 3. 学会等名 第40回日本神経科学大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 岡田正康、河崎麻実、伊藤泰行、武内恒成、吉田豊、藤井幸彦、五十嵐道弘 |
| 2. 発表標題 The quantitative phosphoproteomics detects the novel phosphorylation site of GAP-43 at the Peripheral Nerve Regeneration |
| 3. 学会等名 第42回日本医用マススペクトル学会年会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 岡田正康 |
| 2. 発表標題 リン酸化プロテオームによる神経成長・再生マーカーの探索 |
| 3. 学会等名 2017年度次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Masayasu Okada, Asami Kawasaki, Atsushi Tamada, Yutaka Yoshida, Takeuchi Kosei, Yukihiko Fujii, Michihiro Igarashi |
| 2. 発表標題 Development of the neuronal growth and regeneration marker in Primates |
| 3. 学会等名 第7回 新潟脳研-豊長研-生理研合同シンポジウム |
| 4. 発表年 2017年～2018年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

新潟大学脳研究所ホームページ上でのプレスリリース：(表題)新しい神経の成長・再生マーカーを発見しました
<http://www.bri.niigata-u.ac.jp/result/surgery/001033.html>

| 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 |
| | | |