

令和 3 年 5 月 11 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02910

研究課題名(和文) 悪性神経膠腫由来のエクソソームを介したミクログリアによる微小環境整備の解明

研究課題名(英文) Maintenance of tumor microenvironments by extracellular vesicles derived from glioblastoma cells

研究代表者

中田 光俊 (Nakada, Mitsutoshi)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：20334774

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：膠芽腫は脳腫瘍の中で最も悪性度が高く、非常に難治性である。膠芽腫に対する新たな治療を開発するためには、腫瘍の増大や進展の分子機構を解明する必要がある。近年、細胞が分泌するエクソソームという細胞外小胞の作用が様々な悪性腫瘍で注目されている。今回われわれは膠芽腫細胞が分泌するエクソソームについて研究した結果、WT1タンパクを含有したエクソソームが膠芽腫細胞から分泌され、それが周囲のミクログリアに伝播し、血管新生抑制タンパクであるThrombospondin 1がミクログリア内で低下することで腫瘍形成を促進することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究により、これまでは知られていなかった膠芽腫とエクソソームの関係が明らかとなり、さらにそのメカニズムを細胞レベルだけではなく、生体レベルでも解明することができた。膠芽腫細胞のエクソソーム分泌を抑制するあるいは、そのエクソソームの中に含まれるタンパク質の量を変化させることで、膠芽腫細胞が形成する腫瘍の大きさを縮小し、その生命予後を改善させることが動物実験で証明できた。この研究結果を応用することで、従来の膠芽腫に対する治療とは一線を画する革新的な膠芽腫治療法を提案できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Glioblastoma is the most malignant brain tumor. In order to develop new treatments for glioblastoma, it is necessary to elucidate the mechanism of tumor growth and progression. Recently, extracellular vesicles called exosomes, which are secreted by cells, have been attracting attention in various malignant tumors. In this study, we studied the exosomes secreted by glioblastoma cells. We found that the exosomes containing WT1 protein are secreted by glioblastoma cells, then expression of thrombospondin-1, a negative regulator of angiogenesis, was downregulated in surrounding microglia. This intercellular regulatory pathway promotes glioblastoma progression. Our findings establish a novel model of tumor progression via exosome-mediated WT1-Thbs1, which may be a future diagnostic or therapeutic target.

研究分野：脳腫瘍学

キーワード：悪性神経膠腫 膠芽腫 エクソソーム ミクログリア 細胞外微小環境

1. 研究開始当初の背景

脳原発の悪性腫瘍である悪性神経膠腫、中でも最も頻度の高い膠芽腫に対する治療成績が根本的に改善しない今日においては、従来の治療とは別の革新的アプローチの考案が急務である。一方、がん研究領域では、近年細胞外微小環境が重要視されている。悪性神経膠腫における細胞外微小環境研究も開始されており、腫瘍周囲環境に認められる浸潤・血管新生は腫瘍周囲にリクルートされ集積するマイクログリアが積極的かつ促進的に機能しているとする知見が急速に集積している。しかし、マイクログリアにより悪性神経膠腫周囲の微小環境がどのように整備されているかはまったく不明である。

エクソソームとは生体内のあらゆる細胞で分泌される、大きさが約 40~100nm の脂質二重膜に覆われた細胞外分泌小胞である。その内部や膜上には細胞特異的な蛋白質や核酸・脂質を豊富に含有しており、分泌されたエクソソームは細胞外液・血液・脳脊髄液等を介して、隣接した細胞のみならず遠隔の細胞にも作用している。がん細胞のエクソソームはがん細胞自身の増殖ばかりでなく、腫瘍周囲微小環境でがん関連マクロファージを制御し浸潤・転移や血管新生に関与することが明らかになったことで、がん研究領域におけるエクソソームの重要性が認識され始めている。しかし、悪性神経膠腫のエクソソームを介した微小環境整備に関する研究は、まだ手付かずで新規研究領域として大きな発展が予測される。脳内においては、マイクログリアがマクロファージと類似の機能を有している。悪性神経膠腫細胞から放出されるエクソソームがマイクログリアの形質を変換させ、腫瘍微小環境の整備に関与している可能性が高い。

申請者はこういった背景から、「悪性神経膠腫細胞が分泌するエクソソームをマイクログリアが取り込み腫瘍細胞浸潤、血管新生に寄与する」との仮説を立て準備的な実験を開始している。まずは、膠芽腫細胞株から抽出したエクソソームの脂質二重膜を蛍光染色し、マイクログリア細胞株(MG6)に添加したのちに、免疫染色にて観察することで、膠芽腫細胞由来エクソソームがマイクログリア内に高率に取り込まれることを観察した。次いで、エクソソーム研究の第一人者である共同研究者が近年同定したエクソソームの分泌に必須な蛋白質 TSG101 のノックダウン膠芽腫細胞株を作成し、マウス脳に移植した結果、明らかな腫瘍形成および腫瘍浸潤抑制効果を見出した。この細胞株自体の *in vitro* での増殖・浸潤能は野生株と同等であることから、エクソソームが分泌されなかったことによる細胞外微小環境の整備不良が腫瘍の形成・浸潤を抑制したと推測している。

これらのことから本研究では、「悪性神経膠腫細胞から分泌されるエクソソームを介したマイクログリアによる微小環境整備の分子メカニズム」を学術的問いとして、これに明確な答えを出すことで、悪性神経膠腫に対する次世代の新規治療を考案したい。

2. 研究の目的

本研究の目的は、悪性神経膠腫におけるエクソソームを介した微小環境整備のメカニズムを明らかにし、それを治療に応用することである。

これまで、がん研究領域でエクソソーム研究は開始されているが、脳腫瘍については未着手である。申請者はいち早く悪性神経膠腫におけるエクソソームの重要性を先行実験にて確認し、予備的な実験を開始している。これまでに分担研究者らが開発した高純度エクソソーム抽出法を用いて、複数の膠芽腫細胞株(U87MG, U251MG, T98G)から分泌されたエクソソームの抽出分離にすでに成功している。さらに、それらをマイクログリア細胞株に添加することで、マイクログリア内の mRNA の発現を変化させ、RNA シークエンスで網羅的に mRNA 変化量を評価したデータをすでに保有している。この点で申請者は世界に先駆けて独自性の高いデータを取得済みで、研究遂行に優位な立場にある。本課題申請の時点では、同じ着想で実施されている国内外の研究報告は見受けられない。

3. 研究の方法

(1) 複数の膠芽腫細胞株由来のエクソソームをマイクログリアに添加して得られた、マイクログリア内で発現が変化した mRNA のうち、変化量が大きく、さらにこれまでの文献上も有力と思われる遺伝子を同定する。さらにその作用が腫瘍細胞に特異的であることを示すために、正常細胞由来エクソソームを抽出し、それをマイクログリアに添加した際のマイクログリア内の遺伝子発現についても PCR 法で検証する。

(2) 上記のマイクログリア内遺伝子の発現量を変化させる因子として、腫瘍由来エクソソーム内の含有物を検索する。文献学的に有力と思われる発現調整因子を候補として、ウエスタンブロット法で検証し、その分子を同定する。さらに腫瘍でのその分子の発現を調整することで、その細胞が分泌するエクソソーム内に含有されるタンパク質量も変化することを示す。その分泌されたエクソソームをマイクログリアに取り込ませる実験をおこない、マイクログリア内の遺伝

子発現の変化量への影響を検討する。

(3) 解明された腫瘍由来エクソソームによるマイクログリア内の遺伝子発現調節作用が生体内でも認められることを動物実験で示す。脳腫瘍モデルマウスを作成し、その変化が腫瘍原性やその周囲の細胞に与える影響について、免疫染色を用いて検討する。

4. 研究成果

(1) 複数の膠芽腫細胞株 (U87MG, U251MG, T98G) から抽出したエクソソームをそれぞれマイクログリアに添加し取り込ませ、一定時間経過後にそのマイクログリア内の mRNA の発現量を RNA シークエンスを用いて網羅的に解析し、有意に発現が減少する遺伝子をピックアップした。それらの候補遺伝子について実際に PCR 法を用いて実際に発現量を定量すると、Thbs1 遺伝子の発現量は複数の膠芽腫細胞株で共通して減少しており、その変化量も最も大きいことが示された。

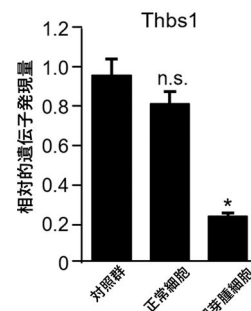


図1. 膠芽腫細胞による特異性の検証

(2) その遺伝子発現量変化が腫瘍細胞に特異的であることを示すために正常星細胞からのエクソソームを抽出し、同様の実験をおこなった。すると、正常細胞由来のエクソソームでは上記のマイクログリア内 Thbs1 遺伝子の発現抑制はおこらなかったことから、この作用が膠芽腫細胞由来エクソソームでのみ引き起こされることが示された (図 1) (* $p=0.01$)。

(3) Thbs1 遺伝子の発現を調整する因子が膠芽腫由来エクソソームに含有されることが予想された。そこで、文献的に発現調整因子を検索し、候補分子の中で WT1 タンパクが複数の膠芽腫細胞株 (U87MG, U251MG) 由来のエクソソーム内から検出されることをウエスタンブロット法で示した。

(4) 膠芽腫細胞 (T98G) における WT1 タンパクの発現を変化させたところ、その細胞が分泌するエクソソーム内に含有される WT1 タンパクもその発現量に伴って変化した。そこで、WT1 タンパクの含有量を変化させたエクソソームをマイクログリアに取り込ませ、そのマイクログリア内 Thbs1 遺伝子の発現量を PCR 法で確認したところ、その含有量の変化に合わせて Thbs1 遺伝子の発現量も変化するを示した。これらにより、膠芽腫細胞が自身が産生した WT1 タンパク質をエクソソームに含有させ、マイクログリアに送達することでマイクログリア内の Thbs1 遺伝子の発現量を調節するメカニズムが解明された。

(5) 上記で樹立した WT1 タンパク発現変化膠芽腫細胞株をそれぞれ用いて、動物実験をおこなった。本研究では、T98G 細胞がマウス脳内への移植では腫瘍形成しない性質を利用し、腫瘍微小環境においてエクソソーム分泌の役割を担う細胞として T98G 細胞を移植するモデルを作成した。腫瘍形成する腫瘍細胞株 (U87MG) は変化させずに、エクソソーム分泌細胞の WT1 タンパクの発現を変化させることで、腫瘍のサイズが有意に変化することを示した (図 2) (* $p=0.05$)。さらに、その腫瘍周囲の血管新生の活性化にも影響することもわかった (図 2) (* $p=0.05$)。これにより、本研究で解明した膠芽腫細胞によるエクソソームを介した微小環境整備機構が生体内でも確認でき、それを応用した新規治療への活用にも繋がる結果を得ることができた。

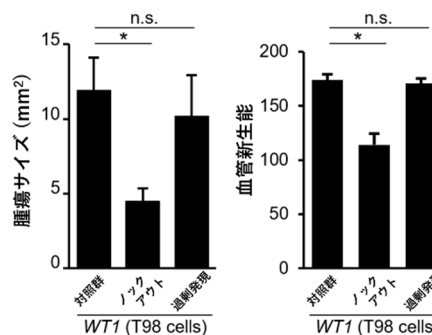


図2. WT1タンパク発現量の変化による腫瘍への影響

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Kawahara Yosuke, Furuta Takuya, Sabit Hemragul, Tamai Sho, Dong Yu, Jiapaer Shabierjiang, Zhang Jiakang, Zhang Guangtao, Oishi Masahiro, Miyashita Katsuyoshi, Hayashi Yasuhiko, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 449
2. 論文標題 Ligand-dependent EphB4 activation serves as an anchoring signal in glioma cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 56 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2019.02.021	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 Kitabayashi Tomohiro, Dong Yu, Furuta Takuya, Sabit Hemragul, Jiapaer Shabierjiang, Zhang Jiakang, Zhang Guangtao, Hayashi Yasuhiko, Kobayashi Masahiko, Domoto Takahiro, Minamoto Toshinari, Hirao Atsushi, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of GSK3 inhibitor kenpauillone as a temozolomide enhancer against glioblastoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46454-8	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 Sakata J, Sasayama T, Tanaka K, Nagashima H, Nakada M, Tanaka H, Hashimoto N, Kagawa N, Kinoshita M, Nakamizo S, Maeyama M, Nishihara M, Hosoda K, Kohmura E.	4. 巻 142
2. 論文標題 MicroRNA regulating stanniocalcin-1 is a metastasis and dissemination promoting factor in glioblastoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurooncol	6. 最初と最後の頁 241-251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11060-019-03113-2	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 Vega Susana, Kondo Akihito, Suzuki Mario, Arai Hajime, Jiapaer Shabierjiang, Sabit Hemragul, Nakada Mitsutoshi, Ikeuchi Tomoko, Ishijima Muneaki, Arikawa Hirasawa Eri, Yamada Yoshihiko, Okada Yasunori	4. 巻 145
2. 論文標題 Fibulin 7 is overexpressed in glioblastomas and modulates glioblastoma neovascularization through interaction with angiopoietin 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 2157 ~ 2169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32306	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 Tamai Sho, Nakano Yoshiko, Kinoshita Masashi, Sabit Hemragul, Nobusawa Sumihito, Arai Yasuhito, Hama Natsuko, Totoki Yasushi, Shibata Tatsuhiro, Ichimura Koichi, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 38
2. 論文標題 Ependymoma with C11orf95-MAML2 fusion: presenting with granular cell and ganglion cell features	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Tumor Pathology	6. 最初と最後の頁 64 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10014-020-00388-6	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 Nakada Mitsutoshi, Nakajima Riho, Okita Hirokazu, Nakade Yusuke, Yuno Takeo, Tanaka Shingo, Kinoshita Masashi	4. 巻 151
2. 論文標題 Awake surgery for right frontal lobe glioma can preserve visuospatial cognition and spatial working memory	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 221 ~ 230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11060-020-03656-9	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 Kondo Natsuko, Hikida Masaki, Nakada Mitsutoshi, Sakurai Yoshinori, Hirata Eishu, Takeno Satoshi, Suzuki Minoru	4. 巻 12
2. 論文標題 Glioma Stem-Like Cells Can Be Targeted in Boron Neutron Capture Therapy with Boronophenylalanine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3040 ~ 3040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12103040	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 Zhang Guangtao, Tanaka Shingo, Jiapaer Shabierjiang, Sabit Hemragul, Tamai Sho, Kinoshita Masashi, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 111
2. 論文標題 RBPJ contributes to the malignancy of glioblastoma and induction of proneural mesenchymal transition via IL 6 STAT3 pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4166 ~ 4176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14642	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 Ding Zonghui, Dong Zhiwan, Yang Yuping, Fortin Ensign Shannon P., Sabit Hemragul, Nakada Mitsutoshi, Ruggieri Rosamaria, Kloss Jean M., Symons Marc, Tran Nhan L., Loftus Joseph C.	4. 巻 190
2. 論文標題 Leukemia-Associated Rho Guanine Nucleotide Exchange Factor and Ras Homolog Family Member C Play a Role in Glioblastoma Cell Invasion and Resistance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 2165 ~ 2176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2020.07.005	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 Furuta Takuya, Sugita Yasuo, Komaki Satoru, Ohshima Koichi, Morioka Motohiro, Uchida Yasuo, Tachikawa Masanori, Ohtsuki Sumio, Terasaki Tetsuya, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 79
2. 論文標題 The Multipotential of Leucine-Rich -2 Glycoprotein 1 as a Clinicopathological Biomarker of Glioblastoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuropathology & Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 873 ~ 879
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nlaa058	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 Kohata Tomohiro, Ito Shingo, Masuda Takeshi, Furuta Takuya, Nakada Mitsutoshi, Ohtsuki Sumio	4. 巻 19
2. 論文標題 Laminin Subunit Alpha-4 and Osteopontin Are Glioblastoma-Selective Secreted Proteins That Are Increased in the Cerebrospinal Fluid of Glioblastoma Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Proteome Research	6. 最初と最後の頁 3542 ~ 3553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jproteome.0c00415	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 Tsutsui Taishi, Kawahara Hironori, Kimura Ryouken, Dong Yu, Jiapaer Shabierjiang, Sabit Hemragul, Zhang Jiakang, Yoshida Takeshi, Nakada Mitsutoshi, Hanayama Rikinari	4. 巻 41
2. 論文標題 Glioma-derived extracellular vesicles promote tumor progression by conveying WT1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 1238 ~ 1245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgaa052	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 Liu Xiaoliang, Kinoshita Masashi, Shinohara Harumichi, Hori Osamu, Ozaki Noriyuki, Hatta Toshihisa, Honma Satoru, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 77
2. 論文標題 Direct evidence of the relationship between brain metastatic adenocarcinoma and white matter fibers: A fiber dissection and diffusion tensor imaging tractography study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 55 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2020.05.043	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 Jiapaer Shabierjiang, Furuta Takuya, Dong Yu, Kitabayashi Tomohiro, Sabit Hemragul, Zhang Jiakang, Zhang Guangtao, Tanaka Shingo, Kobayashi Masahiko, Hirao Atsushi, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Identification of 2-Fluoropalmitic Acid as a Potential Therapeutic Agent Against Glioblastoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Pharmaceutical Design	6. 最初と最後の頁 4675 ~ 4684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1381612826666200429092742	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 Shinohara Harumichi, Liu Xiaoliang, Nakajima Riho, Kinoshita Masashi, Ozaki Noriyuki, Hori Osamu, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 30
2. 論文標題 Pyramid-Shape Crossings and Intercrossing Fibers Are Key Elements for Construction of the Neural Network in the Superficial White Matter of the Human Cerebrum	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 5218 ~ 5228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhaa080	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 Zhang Jiakang, Furuta Takuya, Sabit Hemragul, Tamai Sho, Jiapaer Shabierjiang, Dong Yu, Kinoshita Masashi, Uchida Yasuo, Ohtsuki Sumio, Terasaki Tetsuya, Zhao Shiguang, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 111
2. 論文標題 Gelsolin inhibits malignant phenotype of glioblastoma and is regulated by miR 654 5p and miR 450b 5p	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2413 ~ 2422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14429	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 Oishi Masahiro, Munesue Seiichi, Harashima Ai, Nakada Mitsutoshi, Yamamoto Yasuhiko, Hayashi Yasuhiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Aquaporin 1 elicits cell motility and coordinates vascular bed formation by downregulating thrombospondin type 1 domain containing 7A in glioblastoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 3904 ~ 3917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.3032	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 Dewi Firli Rahmah Primula, Jiapaer Shabierjiang, Kobayashi Akiko, Hazawa Masaharu, Ikliptikawati Dini Kurnia, Hartono, Sabit Hemragul, Nakada Mitsutoshi, Wong Richard W.	4. 巻 17
2. 論文標題 Nucleoporin TPR (translocated promoter region, nuclear basket protein) upregulation alters MTOR-HSF1 trails and suppresses autophagy induction in ependymoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1001 ~ 1012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2020.1741318	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 Nakada Mitsutoshi, Kita Daisuke, Teng Lei, Pyko Ilya V., Watanabe Takuya, Hayashi Yutaka, Hamada Jun-ichiro	4. 巻 1
2. 論文標題 Receptor Tyrosine Kinases: Principles and Functions in Glioma Invasion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol.	6. 最初と最後の頁 151 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-30651-9_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 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 筒井 泰史, 河原 裕憲, 淑溜へムラサビット, Dong Yu, 華山 力成, 中田 光俊
2. 発表標題 神経膠芽腫由来エクソソームによる腫瘍微小環境整備機構の解明
3. 学会等名 第77回脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 筒井 泰史, 河原 裕憲, 華山 力成, 中田 光俊
2. 発表標題 膠芽腫由来細胞外小胞による腫瘍微小環境整備機構の解明
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 2018年

1. 発表者名 筒井 泰史, 河原 裕憲, 華山 力成, 中田 光俊
2. 発表標題 膠芽腫における細胞外小胞の機能解明
3. 学会等名 第79回日本脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2020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	華山 力成 (Hanayama Rikinari) (40403191)	金沢大学・ナノ生命科学研究所・教授 (13301)	

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