

平成22年 5月31日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19591701
 研究課題名（和文） 悪性神経膠腫に対する複合的シグナル阻害剤による新規治療法の開発
 研究課題名（英文） Novel therapeutic strategy by inhibition of multiple signal transduction pathways for malignant gliomas

研究代表者
 永根 基雄 (NAGANE MOTOO)
 杏林大学・医学部・准教授
 研究者番号：60327468

研究成果の概要（和文）：悪性神経膠腫における腫瘍特異的遺伝子異常は腫瘍細胞の発生・悪性化・治療抵抗性に関わる、変異シグナルを腫瘍細胞内に伝達するため、その阻害と薬剤の併用による治療効果の増強を試みた。ヒト神経膠腫細胞株での遺伝子異常のプロファイルを検出し、高頻度にみられる主要なシグナル異常として PDGFR と EGFR を標的とした阻害を行い、細胞内下流のシグナル低下、増殖の抑制、造腫瘍性の減少を検証した。

研究成果の概要（英文）：Malignant glioma cells harbor tumor-specific genetic alterations which often activate intracellular signaling pathways, thereby conferring tumor initiation, malignant transformation, and resistance to conventional therapies. Thus, inhibition of such pathways could endow therapeutic benefits. Here we targeted the pathways of PDGFR and/or EGFR in combination with antitumor drugs, resulting in inactivation of their downstream signalings and suppression of tumor growth in human glioma cell lines.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2007年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 2008年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 2009年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,100,000 | 930,000 | 4,030,000 |

研究分野：

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：glioma、分子標的治療、シグナル伝達、アポトーシス、Akt

1. 研究開始当初の背景

(1) ①悪性脳腫瘍の代表である神経膠腫 (glioma) は近年の画期的な医療の進歩にも拘らず未だ極めて難治の疾患であり、治療の主体となる放射線治療や化学療法への耐性

の存在がその原因のひとつと考えられており、新規の治療法の開発が急務となっている。近年、悪性腫瘍の分子生物学的特徴が飛躍的に解明されてくるにつれ、腫瘍の増殖・生存に必要とされる分子が次第に明らかになり、

そのような分子を標的とする新規の癌治療法の開発され始めている。最も悪性の膠芽腫では、多数の遺伝子異常の蓄積により悪性化を生じるが、高頻度で成長因子の受容体である receptor tyrosine kinase (RTK)を代表する epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子の遺伝子増幅と遺伝子再配列による変異型 EGFR の高発現や platelet-derived growth factor (PDGF)とその受容体 (PDGFR) の遺伝子増幅・高発現が検出される、更に染色体 10 番の長腕部の遺伝子欠失と同部に位置する腫瘍抑制因子である PTEN 遺伝子も高頻度で欠失が認められる。

②EGFR/PDGFR などの RTK からは腫瘍細胞内に腫瘍増殖・細胞死抑制・浸潤能亢進などにかかわる細胞内シグナルが伝達され、PTEN はそのシグナルの中心的役割を担う Akt/PKB を PI3K の不活化を介して負に制御することで腫瘍抑制機能を発揮する。しかし、PI3K や Akt は、glioma など腫瘍細胞で遺伝子増幅や癌遺伝子の Ras からのシグナルにより高頻度に活性化しており、主としてその下流の重要な因子である mTOR の活性化を介し、転写促進因子である eIF-4E の活性化などにより増腫瘍効果をもたらすと考えられる。

(2) ①これまでの我々の研究で、膠芽腫に高頻度で発現している変異型 EGFR (EGFRvIII あるいはΔEGFR)は成長因子である EGF に依存せず恒常的にリン酸化・活性化しており、その高発現により PTEN を欠失しているヒト glioma 細胞では著明な造腫瘍形成効果をもたらされ、PI3K/Akt のシグナル経路の活性化が生じており、また細胞死抑制因子である Bcl-XL の発現亢進を介し、cisplatin などの抗癌剤耐性形質を獲得することを報告し、EGFR 系の阻害の可能性を示唆してきた。

②また、細胞に内在するプログラム細胞死 (アポトーシス)を腫瘍細胞に誘導する治療法は、直接的に抗腫瘍効果が期待されることから、癌に対する新しい治療の方向として脚光を浴びてきている。特に細胞表面に存在する death receptor を介して細胞死を誘導する death factor からのアポトーシス経路は、従来の癌治療への耐性機構をバイパスする有力な抗腫瘍治療法として注目されており、我々は特に正常細胞に対する毒性の少ない TRAIL/Apo2L を利用した glioma 治療の可能性を報告してきた。

2. 研究の目的

(1) このように、有力な腫瘍増殖を増強する効果を持つシグナル伝達経路が恒常的に活性化すると、腫瘍細胞では” pathway addiction” と呼ばれる状態、即ち細胞内環境がそのシグナルに依存するようになる。この状態は、逆にこのシグナル経路を阻害することで、腫瘍細胞に強い細胞傷害をもたらすことになると考えられ、分子標的治療の理論的礎石ともなっている。しかし一方で、上記の如く RTK から Akt を介した増腫瘍性シグナルは多くの他のシグナル伝達経路と cross-talk を形成しており、また各コンポーネント自体の自動活性化も認められることから、RTK/Akt シグナル経路の単独因子に対する標的治療のみでは、十分な治療効果を得るのが困難と考えられる。

(2) 以上の観点より、glioma において極めて重要な生存・増殖シグナルの中心をなす RTK-Akt-mTOR シグナル経路に対し、同時複数因子を標的とした新規 glioma 治療を検索し、更に化学療法剤や TRAIL などの細胞死誘導治療との併用療法を検討することを目的に本研究を計画した。

3. 研究の方法

- (1) 試薬. PDGFR, c-Kit, Bcr-Abl 阻害剤である STI571 は Novartis Pharma より、ヒト型抗 EGFR 抗体の nimotuzumab は第一三共社より無償で供与された。完全ヒト型抗 DR5 mAb (E11)はキリンファーマより無償で提供された。Western blot に使用した抗体はいずれも commercially available な抗体を購入した。
- (2) 細胞. 使用したヒト glioma 細胞株及び培養条件は以前に報告した通り (Nagane M et al. Cancer Res 56: 5079, 1996; Nagane M et al. J Neurosurg 106: 407, 2007)。
- (3) 細胞増殖抑制試験. 治療による細胞傷害度の検証には MTT アッセイを使用した (Nagane M et al. J Neurosurg 106: 407, 2007)。細胞を 96 穴プレートに 1×10^4 個撒き、翌日より治療を行った。治療時間、薬剤の投入順番などは各実験毎に決定された。MTT を 4 時間暴露した後、microplate reader (Molecular Devices) を使用して吸光度を計測した。増殖抑制効果は無治療の対照との比で表現した。
- (4) Western blotting. 全細胞蛋白抽出液は RIPA buffer を用いて抽出し、「Western blot 解析法は以前に報告した通り (Nagane M et al. Cancer Res 56: 5079, 1996)。
- (5) 動物実験. ヒト glioma 細胞 (2×10^6 個 / 0.1 ml PBS) を週齢 4-5 週のメス nude mouse (BALB/CA 系, 埼玉実験動物) の皮下に移植

した。皮下腫瘍が形成された後、各薬剤あるいはその併用を副腔内注射し治療した。腫瘍容積を計測し(Nagane M et al. J Neurosurg 95: 472, 2001)、全身への毒性は体重を測定し検討した。マウスは二酸化炭素吸入法により sacrifice した。本実験法は本大学医学部実験動物委員会により承認されている。

4. 研究成果

(1) Glioma 細胞における遺伝子異常。特に主要 RTK の EGFR 及び PDGFR、PTEN 異常についての検索。

ヒト glioma 細胞株 14 種類を用いて、Western blot (WB)法による遺伝子発現解析を行った。腫瘍関連遺伝子、薬剤耐性関連遺伝子、細胞死関連遺伝子など計 24 分子につき検索した。その中で、特に細胞生存に関与する RTK として EGFR、PDGFR- α の発現はともに過半数の細胞株で認められ、この両分子を共発現している細胞株は 64% (9/14) と高頻度で認められた。PTEN 発現は WB 上殆どの細胞株で認められたが、多くの株で mutation, deletion があることが知られており、本結果のみでは、その機能的解析判定は保留とした。

Glioma cell lines
Protein expression levels of tumor-related genes

| Cell line | MGMT | pGp(MDR1) | EGFR | PDGFR α | MDM2 | PTEN | p16 | CDK4 | p53 | p21 | p27 |
|-----------|------|-----------|------|----------------|------|------|-----|------|-------|-----|------|
| U87 | - | - | + | +/- | + | + | - | - | - | + | + |
| T98 | +++ | - | ++ | +/- | ++ | +++ | - | - | + | - | ++ |
| U138 | - | + | ++ | - | + | +/- | + | + | +/-sm | - | +/- |
| U178 | - | - | + | + | + | +/- | - | - | - | ++ | + |
| SF188 | +++ | - | + | - | ++ | + | + | + | +sm | - | +++ |
| LN229 | - | ++ | +/- | - | + | ++ | - | - | - | +/- | + |
| U251 | - | - | +/- | + | ++ | +/- | - | - | +++ | - | ++ |
| LNZ308 | - | +++ | ++ | +/- | + | + | + | +++ | - | +/- | +++ |
| LN319 | - | - | +/- | +++++ | + | +++ | + | +/- | +++ | - | ++++ |
| U373 | - | - | + | ++ | + | + | - | - | +++sm | - | + |
| LN428 | - | + | + | - | + | ++ | - | - | +++sm | +/- | ++ |
| A1207 | + | - | + | + | + | ++ | - | +/- | - | + | ++ |
| NGB11-1 | + | - | - | - | +/- | ++ | - | - | - | +/- | ++ |
| 1020FC | - | - | ++ | + | +/- | + | + | +/- | +/- | +/- | +/- |

(2) Glioma 細胞に対する PDGFR 阻害の効果。

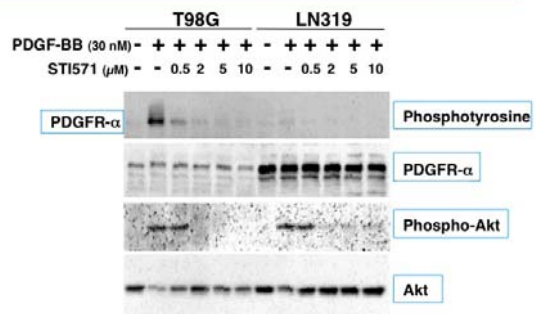
PDGFR- α の発現が認められた T98G 及び LN319 株を使用し、PDGF 刺激による細胞内シグナル伝達の阻害と、その効果を検討した。

T98G では ligand である PDGF-BB のパルス刺激に対し PDGFR- α の tyrosine リン酸化が著明に認められたが、PDGFR- α 発現量が最大であった LN319 細胞ではわずかなリン酸化に留まった。T98G 細胞で、PDGFR の阻害剤でもある STI571 (グリベック)の存在下では、用量依存性にそのリン酸化が阻害された。PDGFR の活性化抑制に伴い、RTK の下流に位置し細胞生存シグナルなどの重要な生物活性を有する Akt のリン酸化も、T98G, LN319 ともに阻害された。

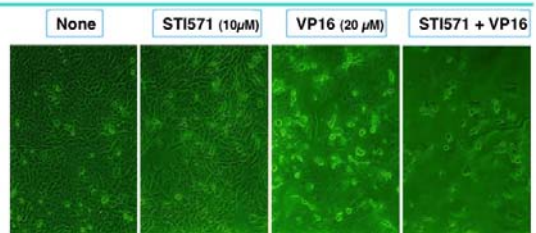
そこで次に T98G 細胞を血清存在下で培養し、STI571 と細胞傷害性抗癌剤の併用による

治療を行った。STI571 単独では影響のない濃度で、VP16 と併用治療すると細胞形態の変化増強と MTT アッセイによる殺腫瘍細胞効果の相乗的亢進が認められた。T98G における SN38 や、LN319 におけるプラチナ製剤との併用でも同様の結果が得られた。

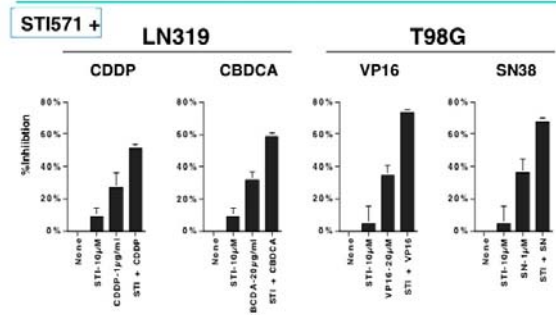
STI571 Inhibits Phosphorylation of PDGF Receptor and AKT in Human Glioma Cell Lines



STI571 Enhances Cytotoxicity of VP16 in T98G Glioma Cells



Synergistic Cytotoxicity by Combination Treatment with STI571 and Chemotherapeutic Agents in Human Glioma Cells



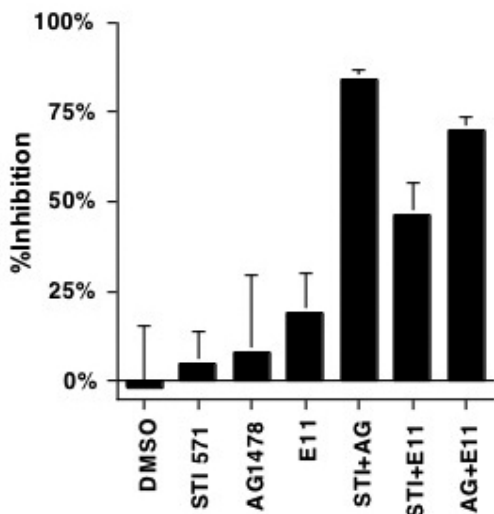
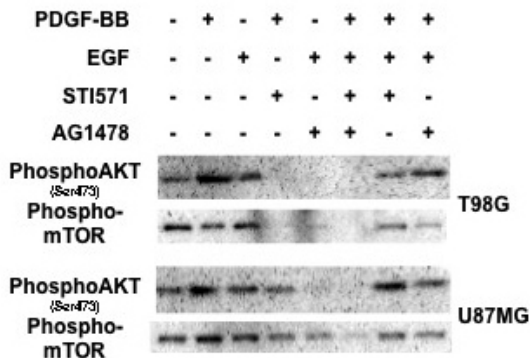
(3) Glioma 細胞に対する EGFR・PDGFR の同時阻害の効果。

T98G 細胞や U87MG 細胞は EGFR も発現しており、PDGFR 阻害に加え、EGFR からのシグナルも同時阻害した場合の効果を検討した。この両細胞株を各 RTK の ligand である PDGF-BB と EGF による刺激治療を行った。いずれの細胞株も受容体の下流に位置する Akt のリン酸化・活性化が認められた。また、Akt の下流に位置する mTOR のリン酸化は陽性で

あったが、これら ligand 治療による変化は Akt よりは軽度あるいは明らかではなかった。各 ligand によるリン酸化効果は、各々の阻害剤 (PDGFR-STI571, EGF-AG1478) により明らかに抑制された。両 ligand によるダブル刺激においては、各阻害剤単独では Akt/mTOR リン酸化の抑制は不十分であったが、ダブル阻害では強力なリン酸化の阻害が認められた。

更に、血清培養下にて T98G 細胞をこれら阻害剤の単独、あるいは併用での治療、また細胞死を誘導する TRAIL シグナルを活性化する TRAIL-R2 に対するモノクローナル抗体 E11 (単独では sublethal な濃度) による治療効果を検討すると、各単独治療では細胞傷害はみられないが、STI571+AG1478 併用により、著明な相乗的細胞傷害誘導が認められた。また、E11 単独治療と比較し、E11+STI571, E11+AG1478 の併用はともに相乗的殺腫瘍効果がみられた。

以上より、様々な成長因子の含まれる血清培養条件や、高頻度で PDGF 系・EGFR 系の異常亢進が認められるヒト glioma の環境下では、これら両シグナルの受容体レベルでの阻害が生存シグナルの高度の阻害をもたらし、抗腫瘍剤による治療効果の改善につながる可能性が示唆された。



(4) Glioma 細胞に対する mTOR、PI3kinase 阻害の効果。

次に、RTK レベルの阻害ではなく、そのシグナルが集約すると考えられる Akt の直上流、下流を標的とした阻害の効果を検討した。すなわち、上流の PI3K レベル、また、下流の mTOR レベルの阻害である。前者は LY294002 を、後者は rapamycin を使用した選択的阻害を行った。しかし、これまでのところ、両阻害剤の単独使用及び他剤との併用治療において、良好な殺腫瘍細胞効果の最適化は得られていない。その理由としては、mTOR はその阻害による positive feedback 系の作動により、むしろシグナルの強化がみられることがあること、また、使用した細胞株でのデータからは、EGF, PDGF によるシグナル経路刺激では、Akt の活性化は明らかであるが、mTOR の活性化には不明瞭な点が残ることなどが考えられ、更なる今後の検討が必要と考えられる。

(5) Glioma 細胞に対する EGFR 阻害併用化学療法 of in vivo 治療効果。

以上の結果より、preclinical な治療実験として nude mouse の造腫瘍モデルを用いた in vivo の治療を施行した。特に注目の高い EGFR 阻害と膠芽腫の標準治療薬である temozolomide (TMZ) の併用治療の効果を欧州で臨床試験が施行されている抗 EGFR モノクローナル抗体の nimotuzumab (Nimo) を使用し、検討した。その結果、Nimo 単独では効果が少ない治療量で、TMZ と併用することで EGFR を過剰発現しているヒト glioma 細胞由来の腫瘍に対する腫瘍増大抑制効果が認められた。

結論：以上より、ヒト glioma で高頻度に異常が認められ、重要な増殖促進機能を担っていると考えられる複数の RTK を同時阻害することによる抗腫瘍効果の増強の可能性が示唆された。今後更に標的とすべき分子の絞り込みや最適化、併用する薬剤の選定、脳腫瘍モデルでの治療効果の検証など、検討する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 19 件)

- ① 永根基雄, 小林啓一, 林基高, 佐藤研隆, 土屋一洋, 塩川芳昭. テモゾロミド不応性悪性神経膠腫に対するベバシツマブ単独療法の治療効果. 脳神経外科ジャーナル: in press

- ②横矢重臣, 永根基雄, 小林啓一, 塩川芳昭. 再発悪性神経膠腫に対する carboplatin/etoposide 併用療法. Neuro-Oncology (Tokyo), in press
- ③小林啓一, 永根基雄, 塩川芳昭. 中枢神経系リンパ腫に対する大量 MTX 療法単独による初期治療の検討. Neuro-Oncology (Tokyo), in press
- ④Nagane M, Shimizu S, Mori E, Kataoka S, Shiokawa Y. Predominant antitumor effects by fully human anti-TRAIL-receptor2 (DR5) monoclonal antibodies in human glioma cells *in vitro* and *in vivo*. Neuro-Oncology doi:10.1093/neuonc/nop069
- ⑤永根基雄: 悪性神経膠腫に対する temozolomide 化学療法における耐性機序とその克服への道筋. 専門医に求められる最新の知識. 脳神経外科速報 20: 188-197, 2010
- ⑥Nagane M, Nozue K, Shimizu S, Waha A, Miyazaki H, Kurita H, Homori M, Fujioka Y, Shiokawa Y. Prolonged and severe thrombocytopenia with pancytopenia induced by radiation-combined temozolomide therapy in a patient with newly-diagnosed glioblastoma---analysis of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase status. J Neuro-Oncol 92: 227-232, 2009
- ⑦永根基雄: MGMT と temozolomide (in Japanese). 脳 21 12 (1): 38-43, 2009
- ⑧Kobayashi K, Ohnishi A, Promsuk J, Shimizu S, Kanai Y, Shiokawa Y, Nagane M. Enhanced tumor growth elicited by L-type amino acid transporter 1 in human malignant glioma cells. Neurosurgery 62 (2): 493-504, 2008
- ⑨永根基雄: 悪性グリオーマ治療における薬剤耐性機構の最近の知見---temozolomide 耐性・分子標的薬・脳腫瘍幹細胞---. Jpn J Cancer chemother 35 (6): 918-925, 2008
- ⑩Nagane M, Cavenee WK, Shiokawa Y. Synergistic cytotoxicity through the activation of multiple apoptosis pathways in human glioma cells induced by combined treatment with ionizing irradiation and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. J Neurosurg 106: 407-416, 2007.
- ⑪Nagane M, Kobayashi K, Ohnishi A, Shimizu S, Shiokawa Y. Prognostic significance of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase protein expression in patients with recurrent glioblastoma treated with temozolomide. Jpn J Clin Oncol 37(12): 897-906, 2007
- ⑫小林啓一, 永根基雄, 塩川芳昭. 初発悪性神経膠腫に対する術後放射線併用 PAV 変法療法. Neuro-Oncology (Tokyo) 17 (1): 33-35, 2007
- ⑬永根基雄: 悪性神経膠腫の化学療法. No Shinkei Geka 35 (5): 433-450, 2007
- [学会発表] (計 37 件)
- ①永根基雄. Temozolomide 不応性悪性神経膠腫に対する薬理作用機序別次ライン化学療法. 第 27 回 日本脳腫瘍学会, 大阪, 2009. 11.9.
- ②永根基雄. MGMT 遺伝子プロモーター領域メチル化検出精度による temozolomide 療法効果の検討. 第 27 回 日本脳腫瘍学会, 大阪, 2009. 11.9
- ③Motoo Nagane. Survival prediction by multiple O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase testings for glioblastoma treated with temozolomide. 2009 Joint Meeting of the Society for Neuro-Oncology and the AANS/CNS Section on Tumors. New Orleans, U.S.A., 2009. 10. 23
- ④永根基雄. ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤及び TRAIL-R2 モノクローナル抗体併用療法による悪性神経膠腫の相乗的治療効果. 第 68 回 日本脳神経外科学会総会, 東京, 2009. 10. 14.
- ⑤Motoo Nagane, O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase testings for temozolomide efficacy on glioblastoma. The 3rd Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology, jointly with the 6th Meeting of the Asian Society for Neuro-Oncology (ASNO), Yokohama, Japan, 2009. 5. 14
- ⑥永根基雄. 再発膠芽腫に対する temozolomide 療法効果と MGMT 解析法の検討. 第 4 回 脳腫瘍の基礎シンポジウム, 東京, 2009. 1. 31
- ⑦永根基雄. MGMT 解析による temozolomide 療法効果の検討. 第 26 回 日本脳腫瘍学会, 松山, 2008. 12. 1
- ⑧Motoo Nagane. Combined treatment with histone deacetylase inhibitors enhances cytotoxic activity of anti-DR5/TRAIL-R2 monoclonal antibodies in human glioma cells. The 13th Annual Meeting of the

Society for Neuro-Oncology. Las Vegas, Nevada, U.S.A. 2008. 11. 22

- ⑨永根基雄. 膠芽腫に対する temozolomide 療法における予測因子 MGMT status の解析法の検討. 第 67 回 日本脳神経外科学会総会, 盛岡, 2008. 10. 1
- ⑩Motoo Nagane. Enhanced tumor growth elicited by L-type amino acid transporter 1 in human malignant glioma cells. The 17th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy. Hakodate, Hokkaido, Japan, 2008. 6. 10
- ⑪永根基雄. 膠芽腫に対する temozolomide 療法における MGMT 解析法の検討. 第 26 回 日本脳腫瘍病理学会. 東京, 2008. 5. 23.
- ⑫Motoo Nagane. Combined treatment with histone deacetylase inhibitors enhances cytotoxic activity of anti-DR5/TRAIL-R2 monoclonal antibodies in human glioma cells. Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 2008, San Diego, CA, 2008. 4. 13
- ⑬永根基雄: 再発膠芽腫に対する Temozolomide 単独療法の治療成績及び MGMT 蛋白発現解析の意義. 第 25 回 日本脳腫瘍学会, 東京, 2007. 12. 10
- ⑭永根基雄: 再発悪性神経膠腫に対する Temozolomide 単独療法の治療成績及び予後規定因子の解析. 第 45 回 日本癌治療学会総会, 京都, 2007. 10. 24
- ⑮永根基雄: 再発膠芽腫に対する temozolomide 単独療法の予後因子解析-MGMT 蛋白発現量との相関. 第 66 回 日本脳神経外科学会総会, 東京, 2007. 10. 4
- ⑯永根基雄: 悪性神経膠腫における完全ヒト抗 TRAIL 受容体モノクローナル抗体の感受性規定因子. 第 8 回 日本分子脳神経外科学会, 兵庫, 2007. 9. 1
- ⑰Nagane M. Predominant antitumor effect by fully human anti-DR5/TRAIL-R2 monoclonal antibodies in human glioma cells. The 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Los Angeles, CA, 2007. 4. 16

[図書] (計 14 件)

- ①永根基雄: Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) 中枢神経系原発悪性リンパ腫. In 脳腫瘍ガイドライン, in press
- ②永根基雄: 脳腫瘍 (悪性神経膠腫). In 阻害剤からひけるがん治療の分子標的ハンドブック. 第 3 部 各像祈願の分子標的治療.

西尾和人, 西條長宏 (編), 羊土社, 東京. In press

- ③永根基雄. 中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する標準治療. 脳腫瘍実践ケーススタディ第 2 巻. 田中聡, 秋元治朗 (編), エサップ, 東京, in press
- ④永根基雄: Primary Central Nervous System Lymphoma 中枢神経系原発悪性リンパ腫. In II. 新しい治療法. 臨床・病理 脳腫瘍取扱い規約 第 3 版, 金原出版, 東京, in press, 2010
- ⑤永根基雄: 脳腫瘍. In 癌化学療法 update 2010-2011. 各臓器がんの標準治療と臨床研究. 西條長宏, 西尾和人 (編), 中外医学社, 東京. Pp 570-577, 2009
- ⑥永根基雄. 再発膠芽腫に対する temozolomide 療法. 無効であった一例. 脳腫瘍実践ケーススタディ第 1 巻. 田中聡, 秋元治朗 (編), エサップ, 東京, pp66-69, 2008
- ⑦永根基雄. 化学療法が奏効した gliomatosis cerebri の一例. 脳腫瘍実践ケーススタディ第 1 巻. 田中聡, 秋元治朗 (編), エサップ, 東京, pp54-57, 2008
- ⑧永根基雄: 代表的原発性脳腫瘍-神経膠芽腫, 髄膜腫, 聴神経腫瘍, 下垂体腺腫-. 臨床研修医のための画像医学教室-脳神経領域, 川原信隆, 青木茂樹 (編), 医療科学社, 東京, pp140-149, 2008
- ⑨永根基雄: 神経膠腫 (グリオーマ). In 脳腫瘍. がん看護 実践シリーズ 1. メジカルフレンド社, 東京. pp25-30, 2007

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永根 基雄 (NAGANE MOTOO)
杏林大学・医学部・准教授
研究者番号: 60327468

(2) 研究分担者

塩川 芳昭 (SHIOKAWA YOSHIKI)
杏林大学・医学部・教授
研究者番号: 20245450
(H19→H20: 連携研究者)