

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K09457

研究課題名（和文）悪性神経膠腫療法時の免疫応答とheterogeneityの関係

研究課題名（英文）Relationship between immune response in therapies for malignant glioma and tumor heterogeneity

研究代表者

香川 尚己（Naoki, Kagawa）

大阪大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：50444542

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：腫瘍血管正常化因子の解析の中で同定されたLPA4（lysophosphatidic acid receptor 4）について研究を行った。LPA4の悪性神経膠腫における役割と治療応用の可能性について解析を行った。LPA4投与後は血管数が増加し血管の機能が向上した。Patient-derived xenograftモデルでLPA4の効果を検証したところ、LPA4活性化は脳腫瘍の微細な血管網形成を促進すると考えられ、さらに脳腫瘍へのリンパ球の浸潤に寄与することが明らかとなった。また、LPA4と抗PD-1抗体の組み合わせは、抗PD-1抗体単剤と比較して生存期間を延長することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年急速に解明が進んでいる神経膠腫のゲノム異常と分子分類による予後予測に加えて、腫瘍幹細胞や微小環境による腫瘍免疫抑制の解明、免疫療法（ワクチンや細胞療法）と新生血管抑制因子を含む分子標的薬との組み合わせやタイミングなどを模索することにより、我が国発信の免疫療法を含んだ新たな臨床試験の可能性が広がり、治療成績を改善させる礎となることを期待するものである。

研究成果の概要（英文）：We showed the signaling pathway mediated through the lysophosphatidic acid receptor 4 (LPA4) promote vascular network formation to restore normal vascular barrier function and improve drug delivery in xenograft model of glioblastomas. LPA4 promotes fine vascular formation and induces functional vasculature in malignant brain tumors. LPA4 injection resulted in increased tumor-infiltrating lymphocytes in brain tumors. LPA4 improved delivery of exogenous IgG into brain tumors and enhanced the anticancer effect of anti-programmed cell death-1 antibody therapy. A combination of LPA4 and anti-PD-1 antibody extended median survival relative to the single-agent anti-PD-1 antibody. LPA4 enhanced the anticancer effect of anti-PD-1 antibody therapy.

研究分野：脳腫瘍学

キーワード：悪性神経膠腫 免疫応答 heterogeneity 腫瘍幹細胞 腫瘍血管正常化

## 1. 研究開始当初の背景

我々の研究室では、WT1 を中心とする免疫療法を悪性神経膠腫に対して導入し、治療反応性に関する研究や免疫逃避現象に関する研究を行ってきた。また、同時に腫瘍抵抗性の原因として、腫瘍幹細胞の治療抵抗性とその制御、腫瘍血管正常化による治療効果について研究を進めてきた。また同時に、大規模な遺伝子解析の知見が急速に進み、分子分類による予後予測などが可能となってきた反面、腫瘍細胞の多様性・不均一性が問題となっている。クローン進化やエピゲノム変化などの内的要因に、微小環境や相互作用などの外的要因が加わり、多彩な治療反応性が作り出されると考えられる。また、免疫療法終了後に神経血管抑制薬を投与した症例やその反対の順序での薬剤投与に関して、現時点で免疫応答を予測するデータは存在しない。

神経膠腫のゲノム・エピゲノムを含む heterogeneity と免疫応答の関係性を明らかにするとともに、腫瘍幹細胞や微小環境による腫瘍免疫抑制の解明、免疫療法と新生血管抑制因子を含む分子標的薬との組み合わせやタイミングなどを検討する基礎的な研究を模索することにより、我が国発心の免疫療法を含んだ新たな臨床試験の可能性が広がり、治療成績を改善させる礎となることを期待する。

本研究では、悪性神経膠腫における腫瘍幹細胞の免疫抑制特性を確認し、治療抵抗性を生じる機構を解明し、免疫療法と血管正常化因子(新生血管抑制)の効果を様々な組み合わせで検証する実験を行う。また、腫瘍細胞のゲノム・エピゲノムと免疫応答の関係性、腫瘍の heterogeneity との関係性を探ることにより、治療反応への影響を解明し、治療抵抗性、免疫逃避現象機構を明らかにする。さらに、より横断的な悪性神経膠腫の診断と新しい分類への試みへの応用も模索する。

## 2. 研究の目的

本研究は、免疫療法と血管正常化因子(新生血管抑制)との併用により、治療抑制効果の増強効果を様々な組み合わせで検証するとともに、腫瘍細胞のゲノム・エピゲノムとの関連性、また微小環境変化における免疫応答への変化、治療反応への影響を解明し、治療抵抗性、免疫逃避現象機構を明らかにすることで、より横断的な悪性神経膠腫の診断と新しい分類への試みを切り開く可能性を秘めていると考えている。WT1 ペプチドワクチン療法は、日本発の新規ペプチドワクチン療法として、製薬会社により製品化が進み既に単剤で治験中であるが、将来的には分子標的薬との組み合わせや投与のタイミングなどが模索される可能性があるという点で、独創的かつ実用的な研究であると考え。その基盤となる腫瘍内免疫機構の解明とともに、治療抵抗性の克服につながり、必ず悪性神経膠腫患者の治療に寄与するものと考えられる。

また、腫瘍幹細胞や治療抵抗性クローンに対しての免疫学的知見が蓄積していけば悪性神経膠腫の免疫逃避機構を制御し、予後の改善に光明が見出される可能性がある。

腫瘍幹細胞の網羅的な免疫応答などの細胞生物学的性質と、分子遺伝学的な神経膠腫の分類との関係性を明らかにすることで、新たな治療反応性因子の同定、もしくは免疫療法におけるテイルメイド医療のための免疫応答分類としての試みも模索する。

## 3. 研究の方法

悪性神経膠腫における腫瘍幹細胞の免疫抑制特性を確認し、治療抵抗性を生じる機構を解明し、免疫療法と血管正常化因子(新生血管抑制)の効果を様々な組み合わせで検証する実験を行った。また、腫瘍細胞のゲノム・エピゲノムと免疫応答の関係性、腫瘍の heterogeneity との関係性を探ることにより、治療反応への影響を解明し、治療抵抗性、免疫逃避現象機構を明らかにした。

既に腫瘍検体より分離・培養した腫瘍幹細胞を用いて、その細胞表面抗原および液性因子の発現を確認し、非幹細胞と比較し免疫逃避の解明を図る。また、低酸素や代謝障害などの環境下での発現の違いを確認し、発現の変化を調査した。

当研究室で現在まで蓄積してきた臨床検体および新規に採取する検体を用いて、悪性神経膠腫の分子遺伝学的なサブタイプと腫瘍内免疫応答に関する因子との関係について統計学的手法を用いて検討する。さらに腫瘍幹細胞マーカー、各種サイトカイン、immune checkpoint modulator、新生血管因子なども測定した。

マウスに WT1 および PDL1 二重発現グリオブラストーマ細胞を脳内に移植し、WT1 ペプチドワクチン、抗 PD-1 抗体、またはその組み合わせで治療し、それぞれの治療の生存率を比較検討した。CD45 陽性細胞は腫瘍のある脳から TII としてポジティブに選択され、WT1 ペプチドワクチンと抗 PD-1 抗体療法の間で TII が比較された。

GL261 を用いた脳腫瘍モデルは、8~10 週齢の雌の C57BL/6 マウスにハミルトン注射器を用いて右基底核に定位注入した。血管密度、長さ、灌流、低酸素、薬物送達の定量的評価のため、接種後

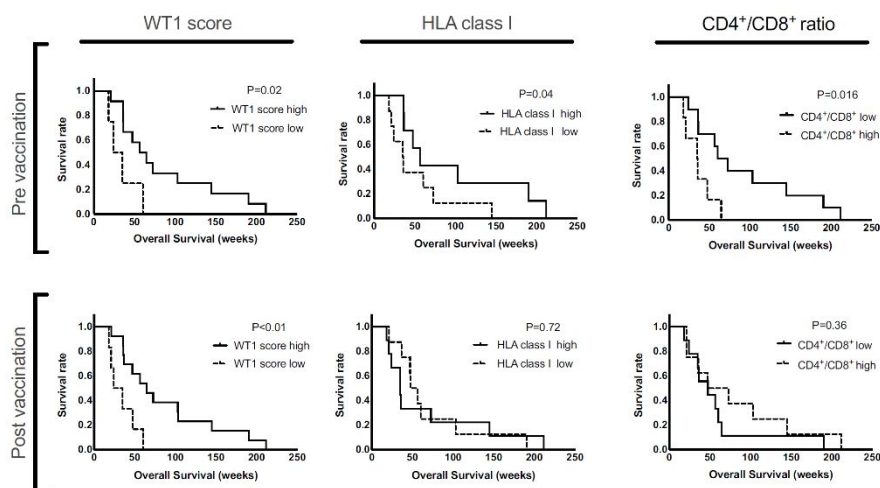
7、9、11、14 日目に LPA(1mg/kg) を GL261 脳腫瘍のマウスに静脈内注射し、15 日目に腫瘍を採取した。血管密度と血管長の定量的な測定には、半自動計算ツール(AngioTool)を使用した。

マウス右視床に  $3 \times 10^6$  WT1-GL261Luc 細胞を、定位固定インジェクターを用いて注射した。腫瘍の生着は移植後 5 日目に IVIS で確認した。腫瘍発光光子数が  $5.0 \times 10^4$  以上のマウスは剖検時に腫瘍が確認された。WT1 ペプチドワクチン療法では、WT1126-134 と WT135-52 ペプチドは、Montanide ISA 51 による水中油型エマルジョンとして調製し、腋窩に合計 5 回皮下および毎週注射した。これら 2 つのマウス WT1 ペプチドのアミノ酸配列は、ヒト WT1 ペプチドのものと同じものを使用した。抗 PD-1 抗体療法では、200  $\mu$ g の抗マウス PD1 抗体を週 2 回、合計 9 回腹腔内注射した。併用療法では、WT1 ペプチドワクチンと抗 PD-1 抗体療法を同時に実施した。

#### 4 . 研究成果

・WT1 ペプチドワクチンを 3 ヶ月以上接種した患者で、治療前と腫瘍再発・増大を来した悪性神経膠腫患者 20 名のペア組織サンプルを検討したところ、WT1 および HLA クラス I 抗原の腫瘍細胞での発現はワクチン接種後に有意に減少することがわかった。ワクチン接種期間中の腫瘍細胞における免疫療法の標的分子である WT1 発現の維持は、無増悪期間および全生存期間の延長と有意に関連していた。

・ワクチン接種前の検体における HLA クラス I 抗原の高発現と CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>腫瘍浸潤リンパ球(TIL)比の低さも、予後良好と関連していた。ワクチン接種前と接種後の検体では、浸潤 CD3<sup>+</sup>または CD8<sup>+</sup>T 細胞の数の統計的に有意な差はなかったが、ワクチン接種後の検体では浸潤 CD4<sup>+</sup>T 細胞の数が有意に減少した。

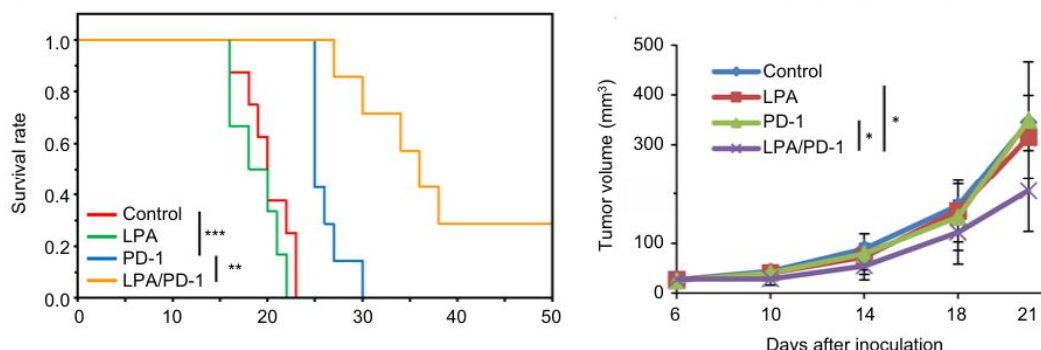


・B16BL/6 マウスの基底核に GL261 細胞を定位置植した。LPA は、がん細胞接種後、7、9、11、14 日目に静脈内投与された。腫瘍は 16 日目に採取した。対照腫瘍では、血管の大きさは一様ではなく、腫瘍の中心部にはほとんどなかった。さらに、コントロールでは、拡大した異常血管が検出された一方、LPA 投与後は血管数が増加し、その多くは細い毛細血管であった。

・初代ヒト GBM 細胞(GDC40)を用いて、異種移植モデルで LPA の効果を検証した。NOD/SCID マウスの脳に  $10^5$ GDC40 細胞 2 個移植した。LPA または VPC31144(S) を 7 日目から毎週静脈内注射した。接種後 12 週目に脳腫瘍を採取した。腫瘍切片は、ヒト細胞の細胞質タンパク質と特異的に反応する抗マウス CD31 および抗 STEM121 抗体で染色した。結果、LPA および VPC31144(S)処理した腫瘍の両方で血管密度が増加した。これらの結果を総合すると、LPA4 活性化は、脳腫瘍の微細な血管網形成を促進すると考えられた。

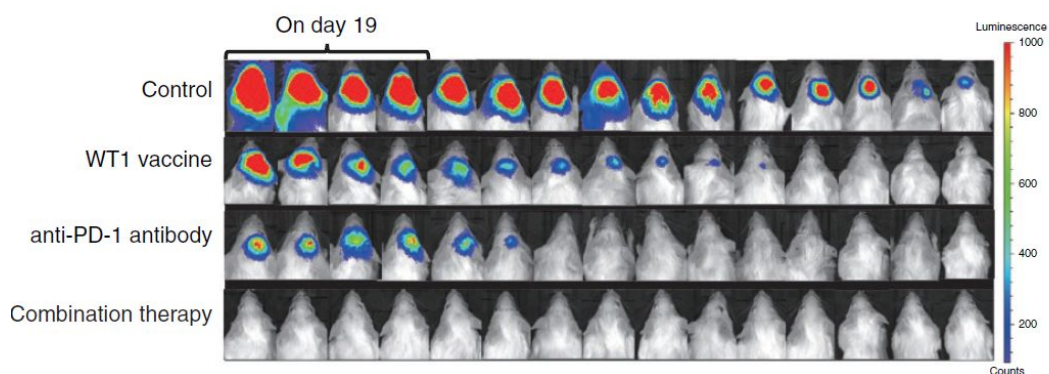
・LPA が GL261 脳腫瘍へのリンパ球の浸潤に影響を与えるかどうかを検証した。GL261 脳腫瘍マウスに、LPA を注射し腫瘍切片を評価したところ、CD4<sup>+</sup> および CD8<sup>+</sup>T 細胞の数は、野生型マウスで生成した腫瘍では LPA 投与とともに増加するが、LPA4 KO マウスでは増加しないことが明らかとなった。さらに、LPA 処理した野生型マウスでは、ICAM-1 発現血管の数が増加することがわかった。

・抗 PD-1 抗体を結合するリンパ球の数を測定した。LPA 投与マウスの腫瘍では、抗 PD-1 抗体を結合する全リンパ球の割合が増加した。腫瘍モデルにおいて、LPA と抗 PD-1 抗体治療の併用による効果を判定した。GL261 脳腫瘍モデルでは、抗 PD-1 治療単独では、対照群と比較して生存期間中央値が 5 日延長したのに対して、LPA と抗 PD-1 抗体の組み合わせは、抗 PD-1 抗体単剤と比較して生存期間中央値を 11 日延長した。また、2 匹のマウスが 50 日以上長期生存した。病理組織学的検討では、腫瘍細胞はほぼ完全に排除されていた。腫瘍へのリンパ球の浸潤を促進し、抗 PD-1 抗体療法を促進した。



・マウスグリオブラストーマモデルによく用いられるマウス PD-L1 発現アストロサイト由来腫瘍細胞である GL261 細胞をマウス WT1 cDNA で形質導入した。GL261-WT1 細胞をホタルルシフェラーゼ cDNA で形質導入した。マウスの右視床に定位移植した GL261-WT1-luc 細胞は、5 日目に腫瘍を形成した。切除した腫瘍の HE 染色により、切除した腫瘍が膠芽腫の本来の特徴を保持していることが確認された。腫瘍における PD-L1 および WT1 タンパク質の発現は、免疫組織化学的染色によって確認された。

・マウスに移植した GL261-WT1-luc 細胞の移植後、5 日目に IVIS で確認された。モンタナイド ISA 51 アジュバント、抗 PD-1 抗体、または 2 つの治療法の組み合わせで乳化した WT1126-134 キラーおよび WT135-52 ヘルパーペプチドのカクテルが投与された。5 日目から 54 日目まで、IVIS による腫瘍体積の評価のために、毎週バイオルミネッセンス画像が撮影された。WT1 ペプチドワクチン投与マウス 15 匹のうち 4 匹、抗 PD-1 抗体投与マウス 15 匹のうち 9 匹で、腫瘍は治療後に縮小し、26 日目に検出されなくなった。WT1 ペプチドワクチンと抗 PD-1 抗体の併用療法を行ったすべてのマウスで、腫瘍は治療後に縮小し、26 日目に検出不能となり、1 匹を除くすべてのマウスが 66 日以上生存した。これらの結果は、WT1 ペプチドワクチンと抗 PD-1 抗体療法の併用が、グリオブラストーマに対して相乗的な抗腫瘍効果を発揮していることを示していた。



・ほとんどのマウスは、WT1 ペプチドワクチンと抗 PD-1 抗体との併用療法により治癒した。各単剤療法よりも良好な生存率を示した。WT1 ペプチドワクチン投与マウスのグリオブラストーマに浸潤した WT1 特異的 CD8<sup>+</sup> および CD4<sup>+</sup> T 細胞を含む多数の CD4<sup>+</sup> T 細胞、CD8<sup>+</sup> T 細胞、および NK 細胞。一方、抗 PD-1 抗体投与マウスでは、腫瘍浸潤 CD8<sup>+</sup> T 細胞の大部分で TII の数は増加せず、PD-1 分子の発現が減少していた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Oji Y, Kagawa N, Arita H, Nishida S, Nakata J, Tsuboi A, Morimoto S, Kishima H, Hosen N,	4. 巻 15(2)
2. 論文標題 WT1 Trio Peptide-Based Cancer Vaccine for Rare Cancers Expressing Shared Target WT1.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15020393.	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 Fukuoka K, Kurihara J, Shofuda T, Kagawa N, Yamasaki K, Ando R, Ishida J, Kanamori M, Kawamura A, Park YS, Kiyotani C, Akai T, Keino D, Miyairi Y, Sasaki A, Hirato J, Inoue T, Nakazawa A, Koh K, Nishikawa R, Date I, Nagane M, Ichimura K, Kanemura Y.	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 ubtyping of Group 3/4 medulloblastoma as a potential prognostic biomarker among patients treated with reduced dose of craniospinal irradiation: a Japanese Pediatric Molecular Neuro-Oncology Group study.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Acta Neuropathol Commun.	6. 最初と最後の頁 153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-023-01652-4.	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 Yamamoto S, Sanada T, Sakai M, Arisawa A, Kagawa N, Shimosegawa E, Nakanishi K, Kanemura Y, Kinoshita M, Kishima H.	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Prediction and Visualization of Non-Enhancing Tumor in Glioblastoma via T1w/T2w-Ratio Map	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Sci.	6. 最初と最後の頁 99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/brainsci12010099.	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 Kijima N, Kinoshita M, Kagawa N, Okita Y, Hirayama R, Kishima H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Surgical resection of glioblastoma in basal ganglia and utility of exoscope: Technical case reports.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Surg Neurol Int.	6. 最初と最後の頁 213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.25259/SNI_53_2023.	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 amamoto S, Okita Y, Arita H, Sanada T, Sakai M, Arisawa A, Kagawa N, Shimosegawa E, Nakanishi K, Kinoshita M, Kishima H.	4. 巻 165(2)
2. 論文標題 Qualitative MR features to identify non-enhancing tumors within glioblastoma's T2-FLAIR hyperintense lesions.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Neurooncol.	6. 最初と最後の頁 251-259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11060-023-04454-9.	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 香川尚己	4. 巻 81 (suppl 9).
2. 論文標題 小児上衣腫の治療と臨床試験.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 534-542
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 香川尚己、渡邊美穂、遠藤誠之	4. 巻 55(1)
2. 論文標題 脊髄髄膜瘤胎児手術の外科治療	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 56-62.
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 香川尚己, 貴島晴彦.	4. 巻 41(4)
2. 論文標題 脳腫瘍-WHO脳腫瘍分類2021改訂のポイント Pediatric-type diffuse low-grade gliomas.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience別冊.	6. 最初と最後の頁 496 - 500
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 香川尚己	4. 巻 50(6)
2. 論文標題 小児脳室内腫瘍における神経内視鏡手術.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 脳神経外科.	6. 最初と最後の頁 1340-1352.
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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Toyama C, Nomura M, Tazuke Y, Yokota C, Kagawa N, Kishima H, Yoshimura A, Ujike T, Nagahara A, Nonomura N, Kubo T, Matsui F, Matsumoto F, Okuyama H.	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Successful separation of male pygopus with anal canal and urethral reconstruction: a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surg Case Rep.	6. 最初と最後の頁 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-022-01398-6.	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 Yamada S, Kijima N, Kinoshita M, Shinzaki S, Sato K, Kido K, Hirayama R, Kagawa N, Takehara T, Morii E, Kishima H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Cerebellopontine angle metastasis of a neuroendocrine tumor mimicking vestibular schwannoma: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surg Neurol Int.	6. 最初と最後の頁 264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.25259/SNI_117_2022.	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 Yamada S, Hirayama R, Iwata T, Kuroda H, Nakagawa T, Takenaka T, Kijima N, Okita Y, Kagawa N, Kishima H.	4. 巻 138(5)
2. 論文標題 Growth risk classification and typical growth speed of convexity, parasagittal, and falx meningiomas: a retrospective cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neurosurg.	6. 最初と最後の頁 1235-1241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2022.8.JNS221290.	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 Yokota C, Kagawa N, Takano K, Chiba Y, Kinoshita M, Kijima N, Oji Y, Oka Y, Sugiyama H, Tsuboi A, Izumoto S, Kishima H, Hashimoto N.	4. 巻 71(1)
2. 論文標題 Maintenance of WT1 expression in tumor cells is associated with a good prognosis in malignant glioma patients treated with WT1 peptide vaccine immunotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Immunother.	6. 最初と最後の頁 189-201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-021-02954-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 Utsugi R, Okita Y, Kagawa N, Kishima H.	4. 巻 25(1)
2. 論文標題 Optic nerve sheath meningioma presenting as progressive visual disturbance during pregnancy: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Exp Ther Med.	6. 最初と最後の頁 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2022.11764.	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 Umehara T, Arita H, Miya F, Achiha T, Shofuda T, Yoshioka E, Kanematsu D, Nakagawa T, Kinoshita M, Kagawa N, Fujimoto Y, Hashimoto N, Kiyokawa H, Morii E, Tsunoda T, Kanemura Y, Kishima H.	4. 巻 39(4)
2. 論文標題 Revisiting the definition of glioma recurrence based on a phylogenetic investigation of primary and re-emerging tumor samples: a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Tumor Pathol.	6. 最初と最後の頁 218-224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10014-022-00438-1.	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 Nakagawa T, Kijima N, Hasegawa K, Ikeda S, Yaga M, Wibowo T, Tachi T, Kuroda H, Hirayama R, Okita Y, Kinoshita M, Kagawa N, Kanemura Y, Hoson N, Kishima H.	4. 巻 5(1)
2. 論文標題 Identification of glioblastoma-specific antigens expressed in patient-derived tumor cells as candidate targets for chimeric antigen receptor T cell therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurooncol Adv.	6. 最初と最後の頁 vdac177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/oaajnl/vdac177	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 Kagawa N.	4. 巻 50(6)
2. 論文標題 Neuroendoscopic Surgery for Pediatric Intraventricular Tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 No Shinkei Geka	6. 最初と最後の頁 1340-1352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204700.	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 Yokota C, Kagawa N, Takano K, Chiba Y, Kinoshita M, Kijima N, Oji Y, Oka Y, Sugiyama H, Tsuboi A, Izumoto S, Kishima H, Hashimoto N	4. 巻 -
2. 論文標題 Maintenance of WT1 expression in tumor cells is associated with a good prognosis in malignant glioma patients treated with WT1 peptide vaccine immunotherapy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Immunother.	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/s00262-021-02954-z.	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 Yokota C, Nakata J, Takano K, Nakajima H, Hayashibara H, Minagawa H, Chiba Y, Hirayama R, Kijima N, Kinoshita M, Hashii Y, Tsuboi A, Oka Y, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H, Kagawa N, Kishima H.	4. 巻 3(1)
2. 論文標題 Distinct difference in tumor-infiltrating immune cells between Wilms' tumor gene 1 peptide vaccine and anti-programmed cell death-1 antibody therapies.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurooncol Adv.	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) 10.1093/naajnl/vdab091.	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 Yamada S, Kinoshita M, Nakagawa T, Hirayama R, Kijima N, Kagawa N, Kishima H.	4. 巻 151
2. 論文標題 The Impact of 5-Year Tumor Doubling Time to Predict the Subsequent Long-Term Natural History of Asymptomatic Meningiomas.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Neurosurg.	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) 10.1016/j.wneu.2021.05.023.	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 Aoki T, Kagawa N, Sugiyama K, Wakabayashi T, Arakawa Y, Yamaguchi S, Tanaka S, Ishikawa E, Muragaki Y, Nagane M, Nakada M, Suehiro S, Hata N, Kuroda J, Narita Y, Sonoda Y, Iwadate Y, Natsumeda M, Nakazato Y, Minami H, Hirata Y, Hagihara S, Nishikawa R.	4. 巻 -
2. 論文標題 Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with first recurrence of glioblastoma: an open-label, non-comparative study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	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/s10147-021-02028-1.	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 Wakabayashi T, Hirose Y, Miyake K, Arakawa Y, Kagawa N, Nariai T, Narita Y, Nishikawa R, Tsuyuguchi N, Fukami T, Sasaki H, Sasayama T, Kondo A, Iuchi T, Matsuda H, Kubota K, Minamimoto R, Terauchi T, Nakazato Y, Kubomura K, Wada M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Determining the extent of tumor resection at surgical planning with 18 F-fluciclovine PET/CT in patients with suspected glioma: multicenter phase III trials.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med.	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/s12149-021-01670-z.	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 Kinoshita M, Arita H, Takahashi M, Uda T, Fukai J, Ishibashi K, Kijima N, Hirayama R, Sakai M, Arisawa A, Takahashi H, Nakanishi K, Kagawa N, Ichimura K, Kanemura Y, Narita Y, Kishima H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Impact of Inversion Time for FLAIR Acquisition on the T2-FLAIR Mismatch Detectability for IDH-Mutant, Non-CODEL Astrocytomas.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Oncol.	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.2020.596448.	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 Asai K, Nakamura H, Watanabe Y, Nishida T, Sakai M, Arisawa A, Takagaki M, Arita H, Ozaki T, Kagawa N, Fujimoto Y, Nakanishi K, Kinoshita M, Kishima H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Efficacy of endovascular intratumoral embolization for meningioma: assessment using dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion-weighted imaging.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Neurointerv Surg.	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) 10.1136/neurintsurg-2020-017116.	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 Nakagawa Tomoyoshi, Arita Hideyuki, Kijima Noriyuki, Fujita Jiro, Nagate Yasuhiro, Hirayama Ryuichi, Kinoshita Manabu, Kagawa Naoki, Kishima Haruhiko	4. 巻 21
2. 論文標題 Primary central nervous system lymphoma of the bilateral Bochdalek's flower baskets: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Interdisciplinary Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 100756-100756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.inat.2020.100756	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 Achiha T, Kijima N, Kodama Y, Kagawa N, Kinoshita M, Fujimoto Y, Nonaka M, Fukai J, Inoue A, Nishida N, Yamanaka T, Harada A, Mori K, Tsuyuguchi N, Uda T, Ishibashi K, Tomogane Y, Sakamoto D, Shofuda T, Yoshioka E, Kanematsu D, Mano M, Luu Betty, Taylor Michael D., Kanemura Y, Kishima H	4. 巻 15
2. 論文標題 Activated leukocyte cell adhesion molecule expression correlates with the WNT subgroup in medulloblastoma and is involved in regulating tumor cell proliferation and invasion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0243272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0243272	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 Furuse Motomasa, Kuwabara Hiroko, Ikeda Naokado, Hattori Yasuhiko, Ichikawa Tomotsugu, Kagawa Naoki, Kikuta Kenichiro, Tamai Sho, Nakada Mitsutoshi, Wakabayashi Toshihiko, Wanibuchi Masahiko, Kuroiwa Toshihiko, Hirose Yoshinobu, Miyatake Shin-Ichi	4. 巻 20(1)
2. 論文標題 PD-L1 and PD-L2 expression in the tumor microenvironment including peritumoral tissue in primary central nervous system lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-06755-y	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 Hashii Yoshiko, Oka Yoshihiro, Kagawa Naoki, Hashimoto Naoya, Saitou Hiroyuki, Fukuya Syogo, Kanegae Mizuki, Ikejima Sayaka, Oji Yusuke, Ozono Keiichi, Tsuboi Akihiro, Sugiyama Haruo	4. 巻 10
2. 論文標題 Encouraging Clinical Evolution of a Pediatric Patient With Relapsed Diffuse Midline Glioma Who Underwent WT1-Targeting Immunotherapy: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 1188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2020.01188	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32件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 香川尚己、尾路祐介、平山龍一、木嶋教行、岡芳弘、杉山治夫、貴島晴彦
2. 発表標題 再発神経膠腫に対する3種混合WT1ペプチドワクチン療法の長期治療成績
3. 学会等名 第41回日本脳腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 香川 尚己、平山龍一、木嶋教行、沖田典子、貴島晴彦
2. 発表標題 小児第4脳室内腫瘍摘出術における 4K3D外視鏡手術の有用性
3. 学会等名 第41回日本小児神経外科学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Naaki Kagawa, Ryuichi Hirayama, Noriyuki Kijima, Yoshiko Okita, Haruhiko Kishima
2. 発表標題 Usefulness of 4K3D-exoscopic removal for pediatric fourth ventricular tumors
3. 学会等名 4th Congress of Asian-Australasian Society for Pediatric Neurosurgery (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 香川 尚己、平山龍一、木嶋教行、黒田秀樹、館哲郎、宇津木玲奈、沖田典子、貴島晴彦
2. 発表標題 内視鏡下および内視鏡併用脳腫瘍摘出術の安全性と合併症回避
3. 学会等名 第30回日本神経内視鏡学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 香川尚己
2. 発表標題 軟骨無形成症における大後頭孔狭窄および水頭症の診断と治療
3. 学会等名 第56回日本小児内分泌学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 香川尚己、遠藤誠之、渡邊美穂、味村和哉、田附裕子、北島康司、荒堀仁美、吉田清志、平山龍一、中川智義、貴島晴彦、奥山宏臣、木村正
2. 発表標題 邦における脊髄髄膜瘤胎児手術導入に向けての現状と方向性
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第82回学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 香川尚己、木嶋教行、平山龍一、黒田秀樹、館哲郎、宇津木玲奈、川本有輝、村上皓紀、沖田典子、貴島晴彦
2. 発表標題 小児脳腫瘍における術中蛍光診断の意義と有用性
3. 学会等名 第19回日本脳神経外科光線力学学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宇津木玲奈、香川尚己、平山龍一、馬戸史子、松尾怜奈、木嶋教行、沖田典子、原純一、貴島晴彦
2. 発表標題 再増大時に放射線再照射を行ったびまん性正中神経膠腫の1例
3. 学会等名 第40回日本こども病院神経外科医会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西本 溪佑、香川 尚己、宮村 能子、平山 龍一、木嶋 紀行、沖田 典子、森井 英一、平戸 純子、金村 米博、市村 幸一、貴島 晴彦
2. 発表標題 診断困難であったmedulloblastoma の一例
3. 学会等名 第2回小児脳腫瘍カンファレンス
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 香川 尚己、平山 龍一、宮村 能子、木嶋 教行、黒田 秀樹、館 哲郎、沖田 典子、貴島 晴彦
2. 発表標題 小児再発悪性神経膠腫に対する化学療法併用Bevacizumab療法の安全性および有効性の検討
3. 学会等名 第40回日本脳腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 香川 尚己、平山 龍一、木嶋 教行、中川 智義、黒田 秀樹、館 哲郎、宇津木 玲奈、沖田 典子、貴島 晴彦
2. 発表標題 小児・AYA世代における中枢神経系上衣腫の治療成績と今後の課題
3. 学会等名 第27回日本脳腫瘍の外科学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 香川 尚己、平山 龍一、木嶋 教行、黒田 秀樹、館 哲郎、宇津木 玲奈、沖田 典子、貴島 晴彦
2. 発表標題 内視鏡併用外視鏡手術における脳腫瘍摘出：適応と限界
3. 学会等名 第29回日本神経内視鏡学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 香川尚己、平山龍一、木嶋教行、木下学、中川智義、黒田秀樹、館哲郎、沖田典子、貴島晴彦
2. 発表標題 頭蓋内上衣腫における長期治療成績と予後不良因子
3. 学会等名 第50回日本小児神経外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 香川尚己、木嶋教行、平山龍一、黒田秀樹、館哲郎、宇津木玲奈、沖田典子、貴島晴彦
2. 発表標題 4K3D時代の小児脳腫瘍手術における術中蛍光診断の意義と有用性
3. 学会等名 第18回日本脳神経外科光線力学学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 香川尚己
2. 発表標題 小児脳神経外科手術における吸収性プレートおよびスクリューの応用と発展
3. 学会等名 第50回日本小児神経外科学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中川智義、香川尚己、平山龍一、黒田秀樹、館哲郎、木嶋教行、沖田典子、森井英一、貴島晴彦
2. 発表標題 小児びまん性悪性神経膠腫における分子分類、発生母地、予後との関係について
3. 学会等名 第40回日本脳腫瘍病理学会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 Naoki Kagawa, Takako Miyamura, Kai Yamasaki, Ryuichi Hirayama, Noriyuki Kijima, Yoshiko Okita, Tomoyoshi Nakagawa, Junichi Hara, Haruhiko Kishima
2. 発表標題 Long-term outcome and follow up of intracranial germ cell tumors: Reduced-dose radiotherapy and intensified chemotherapy improves clinical outcome and quality of life for long-term survivors
3. 学会等名 20th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology (ISPN02022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 香川尚己、宮村能子、山崎夏維、平山龍一、木嶋教行、沖田典子、中川智義、原純一、貴島晴彦
2. 発表標題 頭蓋内胚細胞腫に対する集学的治療と長期治療成績
3. 学会等名 第39回日本脳腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 香川尚己、平山龍一、木嶋教行、中川智義、貴島晴彦
2. 発表標題 小児神経外科における4K3D外視鏡手術
3. 学会等名 第49回日本小児神経外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 香川尚己、平山龍一、木嶋教行、木下学、貴島晴彦
2. 発表標題 3D内視鏡併用4K3D外視鏡による脳腫瘍摘出術
3. 学会等名 第26回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 香川尚己、平山龍一、千葉泰良、圓尾知之、横田千里、中川智義、貴島晴彦
2. 発表標題 小児重症頭部外傷に対する外減圧術後の長期治療成績
3. 学会等名 第43回日本脳神経外傷学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 香川尚己、尾路祐介、坪井昭博、平山龍一、木嶋教行、木下学、岡芳弘、杉山治夫、貴島晴彦
2. 発表標題 再発悪性神経膠腫に対するWT1カクテルワクチン療法 (WT1 trio)
3. 学会等名 第38回日本脳腫瘍病理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 香川尚己、梅原徹、平山龍一、木嶋教行、中川智義、木下学、貴島晴彦
2. 発表標題 内視鏡支援下4K3D外視鏡による三叉神経鞘腫摘出術
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 香川尚己、平山龍一、横田千里、木嶋教行、中川智義、宮村能子、木下学、貴島晴彦
2. 発表標題 小児中枢神経系腫瘍経験患者における晩期合併症と長期フォローアップの現状と問題点
3. 学会等名 第48回日本小児神経外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 香川尚己、遠藤誠之、渡邊美穂、味村和哉、北畠康司、田附裕子、荒堀仁美、平山龍一、横田千里、中川智義、貴島晴彦、奥山宏臣、木村正
2. 発表標題 当院における脊髄髄膜瘤胎児手術に向けての取り組みと現状
3. 学会等名 第48回日本小児神経外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 香川尚己、横田千里、平山龍一、木嶋教行、中川智義、宮村能子、木下学、貴島晴彦
2. 発表標題 小児期中枢神経系腫瘍経験患者における二次性腫瘍の予後と問題点
3. 学会等名 第38回日本脳腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoki Kagawa, Ryuichi Hirayama, Shogo Fukuya, Chisato Yokota, Yasunori Fujimoto, Yasuyoshi Chiba, Daisuke Eino, Toru Umehara, Takanori Fukunaga, Manabu Kinoshita, and Haruhiko Kishima
2. 発表標題 Diagnostic exposure to low-dose radiation and spontaneous regression in intracranial germ cell tumors
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology (ISPN02020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横田千里、高野浩司、中田潤、皆川光、中島博子、林原 弘武、磯川和希、中川智義、平山龍一、木嶋教行、木下学、香川尚己、貴島晴彦
2. 発表標題 マウスグリオーマモデルに対する WT1ペプチドワクチン・抗PD-1抗体併用療法の検討
3. 学会等名 第20回日本分子脳神経外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 香川尚己、尾路祐介、坪井昭博、平山龍一、木嶋教行、木下学、岡芳弘、杉山治夫、貴島晴彦
2. 発表標題 再発神経膠腫に対する3種混合WT1ペプチドワクチン療法 (WT1 trio) の安全性と有効性
3. 学会等名 第37回日本脳腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 香川尚己、橋井佳子、千葉泰良、平山龍一、横田千里、橋本直哉、杉山治夫、貴島晴彦
2. 発表標題 小児悪性神経膠腫に対する免疫療法の有効性と今後の展開
3. 学会等名 第46回日本小児神経外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoki Kagawa, Chisato Yokota, Toru Umehara, Takamune Achiha, Takanori Fukunaga, Daisuke Eino, Shogo Fukuya, Yasuyoshi Chiba, Hideyuki Arita, Yasunori Fujimoto, Haruhiko Kishima.
2. 発表標題 Radiation-associated Intracranial Tumors In Childhood Cancer Survivors: Therapeutic Strategies And Its Problems
3. 学会等名 3rd Congress of Asian-Australasian Society for Pediatric Neurosurgery (AASPN2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoki Kagawa, Tomokazu Aoki, Kazuhiko Sugiyama, Toshihiko Wakabayashi, Yoshiki Arakawa, Shigeru Yamaguchi, Shota Tanaka, Ryo Nishikawa
2. 発表標題 Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with first recurrence of glioblastoma. A multicenter, open-label, non-comparative study (ONO-4538-19)
3. 学会等名 The 24th Annual Meeting of the Society for Neuro-Oncology (SNO2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 水口 雅	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1010
3. 書名 今日の小児治療指針 第17版	

〔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	坪井 昭博  (Tsuboi Akihiro)  (10372608)	大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教授    (14401)	

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