

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：13901

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2019～2022

課題番号：19KK0228

研究課題名（和文）悪性脳腫瘍のエピゲノム異常が誘導するネオアンチゲンを標的とした新規治療戦略の開発

研究課題名（英文）Novel treatment strategy targeting neoantigen induced by epigenetic alterations in malignant glioma formation

研究代表者

夏目 敦至（Natsume, Atsushi）

名古屋大学・未来社会創造機構・特任教授

研究者番号：30362255

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,100,000円

研究成果の概要（和文）：悪性脳腫瘍の新たな治療法を開発すべく、ポドプランニン（Podoplanin; PDPN）という分子に注目している。PDPNとは、がん細胞の表面に多く出てくることが多いとされるタンパク質であり、特にがんの悪性化に関係があることがわかっている。PDPNが現れているがん細胞を標的（ターゲット）にし、がん細胞だけを攻撃することができれば、患者の負担が少ない状態で治療をすることが可能になる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、悪性脳腫瘍の治療にもキメラ抗原受容体（CAR）-T細胞療法が期待できる可能性が明らかになった。マウスの実験では、副作用は確認されず高い安全性が確認されたが、今後の臨床試験での応用を目標に、ヒトへの安全性を十分に検討しなければならない。また、CAR-T細胞療法とウイルス療法の併用療法がCAR-T細胞療法の効果を強めるという結果が得られたことから、悪性脳腫瘍である膠芽腫の新規治療法が期待される。また、この併用療法の実現に向けて更なる免疫学的メカニズムの解明が必要である。

研究成果の概要（英文）：We have focused on a molecule named Podoplanin (PDPN) as a therapeutic target of malignant brain tumors. PDPN, a type I transmembrane mucin-like glycoprotein, is abundant in several solid tumors including squamous cell carcinoma, malignant mesothelioma, Kaposi sarcoma, angiosarcoma, testicular seminoma, and brain tumor. The expression level of PDPN is reported to be in accordance with tumor malignancy. We can relieve patients from suffering potential side effects if new measures are developed by which PDPN-expressing tumor cells are only killed.

研究分野：脳腫瘍学

キーワード：脳腫瘍 ネオアンチゲン 細胞免疫療法

様式 F - 19 - 1

1. 研究開始当初の背景

A. はじめに

悪性脳腫瘍の新たな治療法を開発すべく、ポドプランニン(Podoplanin; PDPN)という分子に注目している。PDPNとは、がん細胞の表面に多く出てくることが多いとされるタンパク質であり、特にがんの悪性化に関係があることがわかっている。PDPNが現れているがん細胞を標的(ターゲット)にし、がん細胞だけを攻撃することができれば、患者の負担が少ない状態で治療をすることが可能になる。

B. ポドプランニンの構造

PDPNは、約130個のアミノ酸からなる細胞外ドメインと約25個のアミノ酸からなる膜貫通ドメイン、そしてわずか10あまりのアミノ酸で構成される細胞内ドメインで形成される(図1)。細胞外ドメインは高度に糖鎖が結合しているため、糖鎖研究の分野でも注目されている。また、細胞内ドメインが非常に短いため、PDPN自体には機能ドメインや酵素活性は含まれていなく、他の分子と結合することで機能を発揮する。例えば、C-type lectin-like receptor-2 (CLEC-2)、heat shock protein A9 (HSPA9)、CD44、galectin 8、chemokine (C-C motif) ligand 21 (CCL21)、ezrin、moesin、protein kinase A (PKA)、cyclin dependent kinase 5 (CDK5)などと結合し、細胞の挙動を変化させ、癌細胞においては遊走、浸潤あるいは転移を促進する[1-4]。

C. 癌のバイオマーカーとしてのポドプランニン

PDPNは頭頸部、食道、肺、子宮頸部の扁平上皮癌、精巣セミノーマ、悪性中皮腫など多くの悪性腫瘍に発現しており[1,3]、特に、口腔内扁平上皮癌の腫瘍マーカーとして用いられる。PDPNの発現は、5年生存率と逆相関し、また、口腔内扁平上皮癌の「前がん」病変である白板症にPDPNが発現すると、3倍ほど悪性化する可能性が高くなる[5]。

また、PDPNが発現するのは腫瘍細胞そのものだけではない。例えば、癌関連線維芽細胞(cancer-associated fibroblast; CAF)[1,3,5]や腫瘍周囲の基底膜にあるケラチノサイト[6]にPDPNの発現が増加すると、腫瘍細胞の遊走や転移が促進される。その分子機構は解明中である。しかし、血小板のCLEC-2は、細胞接着分子のE-Cadherinと作用し腫瘍周囲のケラチノサイトやCAFを基底膜上に留めるが、PDPNが豊富に存在すると、CLEC-2と競合的に結合し、ケラチノサイトやCAF、ひいては腫瘍細胞が動きやすくなる環境になると考えられている[7]。

D. ポドプランニンの細胞外ドメインを治療標的にする

PDPNの細胞外ドメインを小分子化合物、レクチン、抗体、さらにはキメラ抗原受容体T細胞(Chimeric antigen receptor T cells; CART)によって阻害する研究開発が進んでいる。

PDPNは、血液中の血小板上のCLEC-2と結合して、腫瘍塞栓と血行性転移を促進する[8,9](図1)。4-0-benzoyl-3-methoxy-beta-nitrostyrene (BMNS)の合成派生物である“2CP”はPDPNを介する血小板凝集や癌が引き起こす異常な血小板の活性化を抑制する[9]。レクチンは糖鎖と結合するが、天然レクチンであるMaackia amurensis seed lectin (MASL)は悪性黒色種や口腔癌に発現するPDPNと結合し、癌細胞の遊走や転移を抑制する効果が前臨床試験で明らかになった[10]。これを受けて現在、口腔癌に対して米国で臨床試験中である(NCT04188665、<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04188665>)。

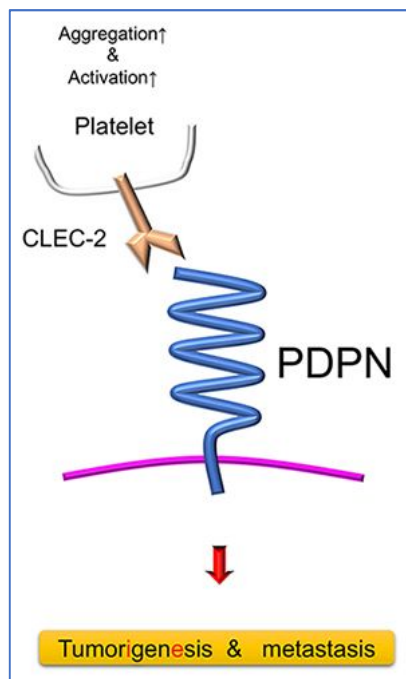


図1. ポドプランニン(PDPN)の構造と機能

PDPNは長い細胞外ドメインを有しており、この領域に高度に糖鎖が結合するため多様な作用を発揮する。反して、細胞内ドメインは短く、機能領域を持たないと考えられている。多くの分子と相互作用をするが、代表的なものは、血小板のCLEC-2で血小板凝集や活性化に関わる。腫瘍細胞においては、腫瘍そのものの悪性化を促進したり、腫瘍周りの環境の線維芽細胞やケラチノサイトの足場を緩め、腫瘍の転移や遊走を促進したりする。

2. 研究の目的

膠芽腫は最も予後の悪い成人の原発性脳腫瘍である。最大限の手術及び放射線化学療法を行っても、5年生存率が10%以下であり、新たな治療法の開発が望まれている。近年、種々の悪性腫瘍において免疫療法が注目されており、膠芽腫に対してもその効果が期待されている。免疫療法の一つにキメラ抗原受容体(CAR)T細胞療法があり(図2)、CARをT細胞に発現させることにより、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)に依存しない腫瘍特異的細胞障害性T細胞を大量に作製することが可能である。膠芽腫に発現するEGFRv[11-13]、HER2[14]、IL13R 2[15]といった種々の腫瘍抗原に対するCARの報告があるが、膠芽腫は様々な表現型を持っており、新たな腫瘍抗原に対するCARの作製は治療上有利となりうる。膠芽腫を含む星細胞系腫瘍においては、悪性度に応じて発現が上昇している[16]。そのため、膠芽腫の標的として適している。

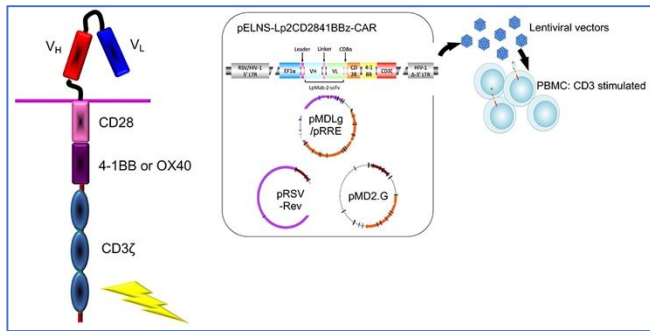


図 2. キメラ抗原受容体の構造と作製

キメラ抗原受容体 (Chimeric antigen receptor; CAR) と呼ばれる。抗体の超可変領域の重鎖 (V_H) と軽鎖 (V_L) をクローニングし、単鎖化したものを細胞外領域とし、T 細胞シグナルを伝える CD3 に加え、T 細胞を活性化する補刺激要素 (CD28, 4-1BB など) を同時に組み込むことができる。このコンストラクトをレンチウイルスベクターに搭載し、採取した末梢血単核球 (Peripheral blood monocyte: PBMC) に遺伝子導入する

3. 研究の方法と成果

A. ポドプラニンに対する抗体 NZ-1 で開発したキメラ抗原受容体 T 細胞 (Chimeric antigen receptor T cells; CART)

我々の研究グループは PDPN に対するモノクローナル抗体 NZ-1 [17] を基に、CAR 遺伝子を人工合成し (NZ-1-CAR)、T 細胞に遺伝子導入した (NZ-1-CAR T 細胞) [18]。NZ-1-CAR T 細胞の細胞傷害性をカルセインアッセイにて、評価した。

B. 癌特異的ポドプラニン抗体 Lp-Mab2 を基盤にした CAR-T の開発

PDPN を標的とする CAR-T 療法の開発のうえで課題となるのが、PDPN は、肺、腎臓、リンパ管にある正常な細胞の表面にも出ているということである。この課題を解決するために、共同研究グループは、がん細胞の PDPN が、正常細胞の PDPN に比べて異常な糖鎖が多く、構造が少し異なることを発見し、がん細胞の PDPN を見分ける抗体 (がん特異的抗体、Lp-Mab2) を作製した [21, 22]。これを元に、われわれのグループは、この抗体の遺伝子配列の一部とがん細胞を攻撃する T 細胞がもつ T 細胞受容体の遺伝子の一部をハイブリッドさせた CAR-T 細胞を作製した。

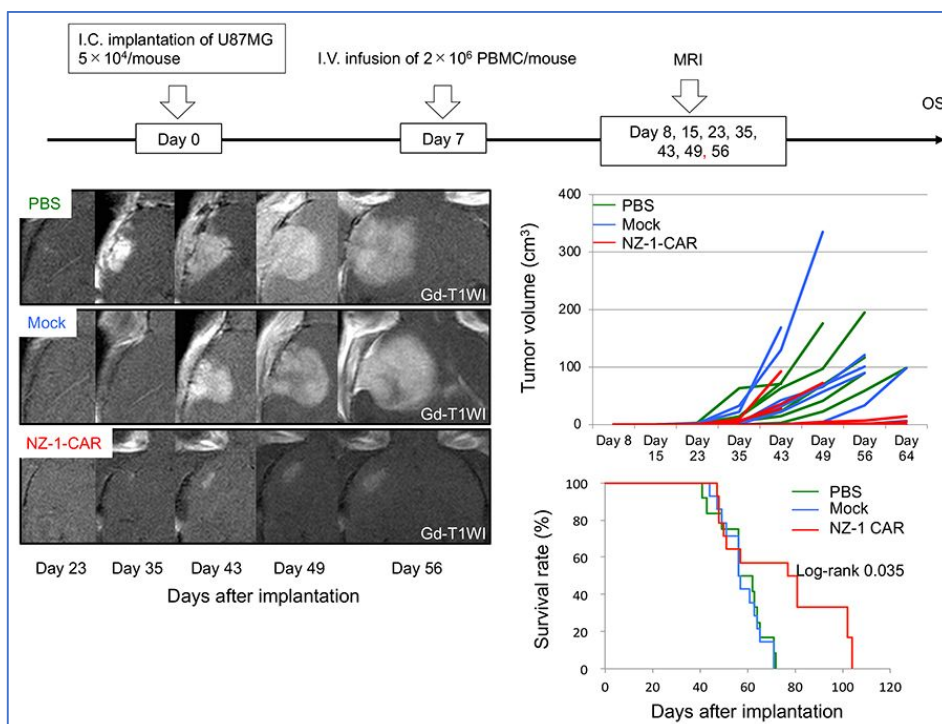
C. 腫瘍溶解性ウイルスとの併用

次に注目したのは、ヒトの体に比較的身近なヘルペスウイルスである。私たちにとって悪者であるはずのウイルスが、実はがん細胞に感染し死滅させることがわかっている。実験では、口唇ヘルペスや角膜ヘルペスの原因となるウイルスを、共同研究グループが人工的に改変してつくられたヘルペスウイルス G47 を用いた。

4. 研究の成果

A. ポドプラニンに対する抗体 NZ-1 で開発したキメラ抗原受容体 T 細胞 (Chimeric antigen receptor T cells; CART)

PDPN 陽性膠芽腫細胞株である LN319 や U87MG に対して、E/T 比に従って、有意に細胞傷害性が認められた。一方、PDPN をノックアウトした LN319、U87MG では有意差は認められなかった。NZ-1-CAR T 細胞と PDPN 陽性膠芽腫細胞株である LN319 や U87MG を共培養することにより、モック CAR T 細胞に比し、癌細胞が T 細胞によって傷害されるときに放出されるサイトカインである IFN の産生量が有意に多く、NZ-1-CAR T 細胞が PDPN を特異的に認識していることが示された。マウスの脳内に PDPN 陽性膠芽腫細胞株を移植後、CAR T 細胞をマウスに全身投与し、非治療群、モック CAR T (対照 CAR T) 細胞群、NZ-1-CAR T 細胞群において、腫瘍サイズと生存期間の評価を行ったところ、NZ-1-CAR T 細胞群では腫瘍の増大が抑制され、約 60% のマウスで生存期間の延長が認められた (図 3)。



しかし、PDPN をターゲットとする CAR T 細胞療法は膠芽腫治療に有望だが、PDPN はリンパ管内皮細胞や肺胞上皮細胞などの正常細胞にも発現しており [19, 20]、NZ-1-CAR T 細胞が正常細胞も攻撃してしまうという欠点がありえる。

図 3. NZ-1 CAR-T 細胞による脳腫瘍に対する抗腫瘍効果 NZ-1 抗体の V_H, V_L をクローニングして CAR-T 細胞

胞を作製した。PDPN を強制発現させた U87 脳腫瘍細胞をマウスの脳内に移植し、7 日後に PBS、PDPN を認識しない抗体を搭載した CAR-T(Mock)、および NZ-1 CAR をマウスの尾静脈から投与した(上)。経時的に頭部 MRI を撮影し(左)、腫瘍体積(右中)と生存期間(右下)を測定した。その結果、NZ-1 CAR は有意に腫瘍の成長を抑え、生存期間を延長させた。

B. 癌特異的ポドプラニン抗体 Lp-Mab2 を基盤にした CAR-T の開発

PDPN を標的とする CAR-T 療法の開発のうえで課題となるのが、PDPN は、肺、腎臓、リンパ管にある正常な細胞の表面にも出ているということである。この課題を解決するために、共同研究グループは、がん細胞の PDPN が、正常細胞の PDPN に比べて異常な糖鎖が多く、構造が少し異なることを発見し、がん細胞の PDPN を見分ける抗体(がん特異的抗体、Lp-Mab2)を作製した[21,22]。これを元に、われわれのグループは、この抗体の遺伝子配列の一部とがん細胞を攻撃する T 細胞がもつ T 細胞受容体の遺伝子の一部をハイブリッドさせた CAR-T 細胞を作製した[23]。この CAR-T 細胞を実験マウスの全身に注入することによって、膠芽腫の細胞だけを正確に攻撃することが確認できた。

C. 腫瘍溶解性ウイルスとの併用

次に注目したのは、ヒトの体に比較的身近なヘルペスウイルスである。私たちにとって悪者であるはずのウイルスが、実はがん細胞に感染し死滅させることがわかっている。実験では、口唇ヘルペスや角膜ヘルペスの原因となるウイルスを、共同研究グループが人工的に改変してつくられたヘルペスウイルス G47 を用いた[24]。この改変した G47 はテセルバツレブ(一般名)として 2021 年に世界で初めて保険承認された新しい脳腫瘍治療薬である[25]。この改変されたウイルスもまた、脳腫瘍のがん細胞だけに感染し、腫瘍細胞を破壊する。その結果、G47 を併せて投与すると、CAR-T 細胞療法を単独で行うよりも、飛躍的に腫瘍の成長を抑制し、実験マウスの生存期間を延長させることが明らかになった[23]。

おわりに

本研究により、悪性脳腫瘍の治療にもキメラ抗原受容体(CAR)-T 細胞療法が期待できる可能性が明らかになった。マウスの実験では、副作用は確認されず高い安全性が確認されたが、今後の臨床試験での応用を目標に、ヒトへの安全性を十分に検討しなければいけない。また、CAR-T 細胞療法とウイルス療法の併用療法が CAR-T 細胞療法の効果を強めるという結果が得られたことから、悪性脳腫瘍である膠芽腫の新規治療法が期待される。また、この併用療法の実現に向けて更なる免疫学的メカニズムの解明が必要である。

文献

1. Renart, J.; Carrasco-Ramirez, P.; Fernandez-Munoz, B.; Martin-Villar, E.; Montero, L.; Yurrita, M.M.; Quintanilla, M. New insights into the role of podoplanin in epithelial-mesenchymal transition. *Int Rev Cell Mol Biol* **2015**, *317*, 185-239, doi:10.1016/bs.ircmb.2015.01.009.
2. Astarita, J.L.; Acton, S.E.; Turley, S.J. Podoplanin: emerging functions in development, the immune system, and cancer. *Front Immunol* **2012**, *3*, 283, doi:10.3389/fimmu.2012.00283.
3. Wicki, A.; Christofori, G. The potential role of podoplanin in tumour invasion. *Br J Cancer* **2007**, *96*, 1-5, doi:10.1038/sj.bjc.6603518.
4. Krishnan, H.; Retzbach, E.P.; Ramirez, M.I.; Liu, T.; Li, H.; Miller, W.T.; Goldberg, G.S. PKA and CDK5 can phosphorylate specific serines on the intracellular domain of podoplanin (PDPN) to inhibit cell motility. *Exp Cell Res* **2015**, *335*, 115-122, doi:10.1016/j.yexcr.2015.04.019.
5. Swain, N.; Kumar, S.V.; Routray, S.; Pathak, J.; Patel, S. Podoplanin--a novel marker in oral carcinogenesis. *Tumour Biol* **2014**, *35*, 8407-8413, doi:10.1007/s13277-014-2266-5.
6. Cho, Z.; Konishi, E.; Kanemaru, M.; Isohisa, T.; Arita, T.; Kawai, M.; Tsutsumi, M.; Mizutani, H.; Takenaka, H.; Ozawa, T.; et al. Podoplanin expression in peritumoral keratinocytes predicts aggressive behavior in extramammary Paget's disease. *J Dermatol Sci* **2017**, *87*, 29-35, doi:10.1016/j.jdermsci.2017.03.012.
7. Asai, J.; Hirakawa, S.; Sakabe, J.; Kishida, T.; Wada, M.; Nakamura, N.; Takenaka, H.; Mazda, O.; Urano, T.; Suzuki-Inoue, K.; et al. Platelets Regulate the Migration of Keratinocytes via Podoplanin/CLEC-2 Signaling during Cutaneous Wound Healing in Mice. *Am J Pathol* **2016**, *186*, 101-108, doi:10.1016/j.ajpath.2015.09.007.
8. Takemoto, A.; Miyata, K.; Fujita, N. Platelet-activating factor podoplanin: from discovery to drug development. *Cancer Metastasis Rev* **2017**, *36*, 225-234, doi:10.1007/s10555-017-9672-2.
9. Chang, Y.W.; Hsieh, P.W.; Chang, Y.T.; Lu, M.H.; Huang, T.F.; Chong, K.Y.; Liao, H.R.; Cheng, J.C.; Tseng, C.P. Identification of a novel platelet antagonist that binds to CLEC-2 and suppresses podoplanin-induced platelet aggregation and cancer metastasis. *Oncotarget* **2015**, *6*, 42733-42748, doi:10.18632/oncotarget.5811.
10. Hamilton, K.L.; Sheehan, S.A.; Retzbach, E.P.; Timmerman, C.A.; Gianneschi, G.B.; Tempera, P.J.; Balachandran, P.; Goldberg, G.S. Effects of Maackia amurensis seed lectin (MASL) on oral squamous cell carcinoma (OSCC) gene expression and transcriptional signaling pathways. *J Cancer Res Clin Oncol* **2021**, *147*, 445-457, doi:10.1007/s00432-020-03456-8.
11. Kuramitsu, S.; Ohno, M.; Ohka, F.; Shiina, S.; Yamamichi, A.; Kato, A.; Tanahashi, K.; Motomura, K.; Kondo, G.; Kurimoto, M.; et al. Lenalidomide enhances the function of chimeric antigen receptor T cells against the epidermal growth factor receptor variant III by enhancing immune synapses. *Cancer Gene Ther* **2015**, *22*, 487-495, doi:10.1038/cgt.2015.47.

12. Wang, S.; O'Rourke, D.M.; Chawla, S.; Verma, G.; Nasrallah, M.P.; Morrissette, J.J.D.; Plesa, G.; June, C.H.; Brem, S.; Maloney, E.; et al. Multiparametric magnetic resonance imaging in the assessment of anti-EGFRvIII chimeric antigen receptor T cell therapy in patients with recurrent glioblastoma. *Br J Cancer* **2019**, *120*, 54-56, doi:10.1038/s41416-018-0342-0.
13. O'Rourke, D.M.; Nasrallah, M.P.; Desai, A.; Melenhorst, J.J.; Mansfield, K.; Morrissette, J.J.D.; Martinez-Lage, M.; Brem, S.; Maloney, E.; Shen, A.; et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. *Sci Transl Med* **2017**, *9*, doi:10.1126/scitranslmed.aaa0984.
14. Vitanza, N.A.; Johnson, A.J.; Wilson, A.L.; Brown, C.; Yokoyama, J.K.; Kunkele, A.; Chang, C.A.; Rawlings-Rhea, S.; Huang, W.; Seidel, K.; et al. Locoregional infusion of HER2-specific CAR T cells in children and young adults with recurrent or refractory CNS tumors: an interim analysis. *Nat Med* **2021**, *27*, 1544-1552, doi:10.1038/s41591-021-01404-8.
15. Brown, C.E.; Rodriguez, A.; Palmer, J.; Ostberg, J.R.; Naranjo, A.; Wagner, J.R.; Aguilar, B.; Starr, R.; Weng, L.; Synold, T.W.; et al. Off-the-shelf, steroid-resistant, IL13Ralpha2-specific CAR T cells for treatment of glioblastoma. *Neuro Oncol* **2022**, *24*, 1318-1330, doi:10.1093/neuonc/noac024.
16. Eisemann, T.; Costa, B.; Harter, P.N.; Wick, W.; Mittelbronn, M.; Angel, P.; Peterziel, H. Podoplanin expression is a prognostic biomarker but may be dispensable for the malignancy of glioblastoma. *Neuro Oncol* **2019**, *21*, 326-336, doi:10.1093/neuonc/noy184.
17. Chandramohan, V.; Bao, X.; Kato Kaneko, M.; Kato, Y.; Keir, S.T.; Szafranski, S.E.; Kuan, C.T.; Pastan, I.H.; Bigner, D.D. Recombinant anti-podoplanin (NZ-1) immunotoxin for the treatment of malignant brain tumors. *Int J Cancer* **2013**, *132*, 2339-2348, doi:10.1002/ijc.27919.
18. Shiina, S.; Ohno, M.; Ohka, F.; Kuramitsu, S.; Yamamichi, A.; Kato, A.; Motomura, K.; Tanahashi, K.; Yamamoto, T.; Watanabe, R.; et al. CAR T Cells Targeting Podoplanin Reduce Orthotopic Glioblastomas in Mouse Brains. *Cancer Immunol Res* **2016**, *4*, 259-268, doi:10.1158/2326-6066.CIR-15-0060.
19. Schacht, V.; Dadras, S.S.; Johnson, L.A.; Jackson, D.G.; Hong, Y.K.; Detmar, M. Up-regulation of the lymphatic marker podoplanin, a mucin-type transmembrane glycoprotein, in human squamous cell carcinomas and germ cell tumors. *Am J Pathol* **2005**, *166*, 913-921, doi:10.1016/S0002-9440(10)62311-5.
20. Kahn, H.J.; Marks, A. A new monoclonal antibody, D2-40, for detection of lymphatic invasion in primary tumors. *Lab Invest* **2002**, *82*, 1255-1257, doi:10.1097/01.lab.0000028824.03032.ab.
21. Kato, Y.; Kaneko, M.K. A cancer-specific monoclonal antibody recognizes the aberrantly glycosylated podoplanin. *Sci Rep* **2014**, *4*, 5924, doi:10.1038/srep05924.
22. Kaneko, M.K.; Yamada, S.; Nakamura, T.; Abe, S.; Nishioka, Y.; Kunita, A.; Fukayama, M.; Fujii, Y.; Ogasawara, S.; Kato, Y. Antitumor activity of chLpMab-2, a human-mouse chimeric cancer-specific antihuman podoplanin antibody, via antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Cancer Med* **2017**, *6*, 768-777, doi:10.1002/cam4.1049.
23. Chalise, L.; Kato, A.; Ohno, M.; Maeda, S.; Yamamichi, A.; Kuramitsu, S.; Shiina, S.; Takahashi, H.; Ozone, S.; Yamaguchi, J.; et al. Efficacy of cancer-specific anti-podoplanin CAR-T cells and oncolytic herpes virus G47Delta combination therapy against glioblastoma. *Mol Ther Oncolytics* **2022**, *26*, 265-274, doi:10.1016/j.omto.2022.07.006.
24. Todo, T.; Ino, Y.; Ohtsu, H.; Shibahara, J.; Tanaka, M. A phase I/II study of triple-mutated oncolytic herpes virus G47Δ in patients with progressive glioblastoma. *Nat Commun* **2022**, *13*, 4119, doi:10.1038/s41467-022-31262-y.
25. Frampton, J.E. Teserpaturev/G47Delta: First Approval. *BioDrugs* **2022**, *36*, 667-672, doi:10.1007/s40259-022-00553-7.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 1. Kitano Y, Aoki K, Ohka F, Yamazaki S, Motomura K, Tanahashi K, Hirano M, Naganawa T, Iida M, Shiraki Y, Nishikawa T, Shimizu H, Yamaguchi J, Maeda S, Suzuki H, Wakabayashi T, Baba Y, Yasui T, Natsume A.	4. 巻 13
2. 論文標題 Urinary MicroRNA-Based Diagnostic Model for Central Nervous System Tumors Using Nanowire Scaffolds.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Appl Mater Interfaces.	6. 最初と最後の頁 17316-29
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acscami.1c01754	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 2. Terasawa Y, Motomura K, Natsume A, Iijima K, Chalise L, Sugiura J, Yamamoto H, Koyama K, Wakabayashi T, Umeda S.	4. 巻 137
2. 論文標題 Effects of insular resection on interactions between cardiac interoception and emotion recognition.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cortex	6. 最初と最後の頁 271-81
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cortex.2021	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 3. Kanamori F, Araki Y, Yokoyama K, Uda K, Mamiya T, Nishihori M, Izumi T, Okamoto S, Natsume A.	4. 巻 163
2. 論文標題 Effects of aspirin and heparin treatment on perioperative outcomes in patients with Moyamoya disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Neurochir (Wien)	6. 最初と最後の頁 1485-91
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00701-020-04668-0	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 Aoki K, Suzuki H, Yamamoto T, Yamamoto KN, Maeda S, Okuno Y, Ranjit M, Kitano Y, Yamaguchi J, Yamazaki S, Nakamura H, Takahashi M, Narita Y, Nakada M, Deguchi S, Mizoguchi M, Momii Y, Muragaki Y, Abe T, Akimoto J, Wakabayashi T, Saito R, Ogawa S, Haeno H, Natsume A.	4. 巻 81
2. 論文標題 Mathematical Modeling and Mutational Analysis Reveal Optimal Therapy to Prevent Malignant Transformation in Grade II IDH-Mutant Gliomas.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 4861-4873
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1158/0008-5472	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 Tomomasa R, Arai Y, Kawabata-Iwakawa R, Fukuoka K, Nakano Y, Hama N, Nakata S, Suzuki N, Ishi Y, Tanaka S, Takahashi JA, Yuba Y, Shiota M, Natsume A, Kurimoto M, Shiba Y, Aoki M, Nabeshima K, Enomoto T, Inoue T, Fujimura J, Kondo A, Yao T, Okura N, Hirose T, Sasaki A, Hirato J, Yokoo H, Nobusawa S.	4. 巻 1
2. 論文標題 Ependymoma-like tumor with mesenchymal differentiation harboring C11orf95-NCOA1/2 or -RELA fusion: A hitherto unclassified tumor related to ependymoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Pathol .	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bpa.12943.	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 Motomura K, Takeuchi H, Nojima I, Aoki K, Chalise L, Iijima K, Wakabayashi T, Natsume A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Navigated repetitive transcranial magnetic stimulation as preoperative assessment in patients with brain tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep .	6. 最初と最後の頁 9044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-65944-8.	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 Maeda S, Ohka F, Okuno Y, Aoki K, Motomura K, Takeuchi K, Kusakari H, Yanagisawa N, Sato S, Yamaguchi J, Tanahashi K, Hirano M, Kato A, Shimizu H, Kitano Y, Yamazaki S, Yamashita S, Takeshima H, Shinjo K, Kondo Y, Wakabayashi T, Natsume A.	4. 巻 8
2. 論文標題 H3F3A mutant allele specific imbalance in an aggressive subtype of diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Neuropathol Commun.	6. 最初と最後の頁 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-020-0882-4.	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 Yoshida A, Motomura K, Natsume A, Chalise L, Iijima K, Hara D, Kadono I, Wakai K, Wakabayashi T.	4. 巻 146
2. 論文標題 Preoperative predictive factors affecting return to work in patients with gliomas undergoing awake brain mapping.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurooncol.	6. 最初と最後の頁 195-205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11060-019-03371-0.	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 Tanahashi K, Uda K, Araki Y, Takeuchi K, Choo J, Chalise L, Motomura K, Ohka F, Wakabayashi T, Natsume A.	4. 巻 3
2. 論文標題 Trautmann-focused mastoidectomy for a simple, safe presigmoid approach: technical note.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurosurg.	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2020.1.JNS193179.	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 Ohka F, Shinjo K, Deguchi S, Matsui Y, Okuno Y, Katsushima K, Suzuki M, Kato A, Ogiso N, Yamamichi A, Aoki K, Suzuki H, Sato S, Arul Rayan N, Prabhakar S, Goke J, Shimamura T, Maruyama R, Takahashi S, Suzumura A, Kimura H, Wakabayashi T, Zong H, Natsume A, Kondo Y.	4. 巻 79
2. 論文標題 Pathogenic Epigenetic Consequences of Genetic Alterations in IDH-Wild-Type Diffuse Astrocytic Gliomas.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 4814-4827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-1272.	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 該当する

1. 著者名 NATSUME Atsushi, HIRANO Masaki, RANJIT Melissa, AOKI Kosuke, WAKABAYASHI Toshihiko	4. 巻 59
2. 論文標題 Aberrant Transcriptional Regulation of Super-enhancers by RET Finger Protein-histone Deacetylase 1 Complex in Glioblastoma: Chemoresistance to Temozolomide	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 293 ~ 298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.ra.2019-0049	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 Motomura Kazuya, Chalise Lushun, Ohka Fumiharu, Aoki Kosuke, Tanahashi Kuniaki, Hirano Masaki, Nishikawa Tomohide, Yamaguchi Junya, Shimizu Hiroyuki, Wakabayashi Toshihiko, Natsume Atsushi	4. 巻 17
2. 論文標題 Neurocognitive and functional outcomes in patients with diffuse frontal lower-grade gliomas undergoing intraoperative awake brain mapping	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2019.3.JNS19211	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 Tanahashi Kuniaki, Araki Yoshio, Uda Kenji, Muraoka Shinsuke, Motomura Kazuya, Lushun Chalise, Wakabayashi Toshihiko, Natsume Atsushi	4. 巻 126
2. 論文標題 Posterior Cerebral Artery Reconstruction by In-Situ Bypass with Superior Cerebellar Artery via Occipital Transtentorial Approach	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 24 ~ 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.02.127	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 Ranjit Melissa, Hirano Masaki, Aoki Kosuke, Okuno Yusuke, Ohka Fumiharu, Yamamichi Akane, Kato Akira, Maeda Sachi, Motomura Kazuya, Matsuo Keitaro, Enomoto Atsushi, Ino Yasushi, Todo Tomoki, Takahashi Masahide, Wakabayashi Toshihiko, Kato Takuya, Natsume Atsushi	4. 巻 26
2. 論文標題 Aberrant Active cis-Regulatory Elements Associated with Downregulation of RET Finger Protein Overcome Chemoresistance in Glioblastoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2274 ~ 2281.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.01.109	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

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 夏目敦至
2. 発表標題 脳腫瘍におけるゲノム医療・遺伝子パネル検査
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 夏目敦至
2. 発表標題 次現世代における成人脳腫瘍の診断と治療
3. 学会等名 第32回日本脳腫瘍学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Atsushi Natsume
2. 発表標題 Impact of molecular-genetic crowding on clonal evolution of glioma
3. 学会等名 World Federation of Neuro-Oncology Societies (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Atsushi Natsume
2. 発表標題 Molecular and genetic classification of brain tumors
3. 学会等名 The WFNS Educational Course (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Natsume
2. 発表標題 Brain functional mapping and awake craniotomy for brain tumors
3. 学会等名 The WFNS Educational Course (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Natsume (発表者), Hiroshi Tsubouchi (17人中17番目)
2. 発表標題 Phase I study of a brain penetrant mutant IDH1 inhibitor DS-1001b in patients with recurrent or progressive IDH1 mutant gliomas
3. 学会等名 ASCO2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosuke Aoki (17人中1番目), Atsushi Natsume (演者:17人中17番目)
2. 発表標題 Mathematical prediction for precision medicine of CNS glial tumors
3. 学会等名 11th AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: Biology to Precision Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経外科 脳腫瘍グループ https://med-nagoya-neurosurgery.jp/intro/group/group1

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	大岡 史治 (Ohka Fumiharu) (10725724)	名古屋大学・医学系研究科・講師 (13901)	
研究分担者	青木 恒介 (Aoki Kosuke) (10759773)	名古屋大学・医学系研究科・特任助教 (13901)	
研究分担者	平野 雅規 (Hirano Masaki) (40823076)	愛知県がんセンター(研究所)・分子腫瘍学分野・研修生 (83901)	

6. 研究組織（つづき）

	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	加藤 彰 (Kato Akira) (50793056)	名古屋大学・未来社会創造機構・研究員 (13901)	

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