

令和元年6月10日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10331

研究課題名(和文) WT1ペプチドワクチンを中心とした悪性神経膠腫幹細胞標的療法の探索

研究課題名(英文) Translational research for cancer immunotherapy targeting glioblastoma initiating cells based on WT1 vaccination

研究代表者

香川 尚己 (Kagawa, Naoki)

大阪大学・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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：悪性神経膠腫における腫瘍幹細胞の治療抵抗性および免疫逃避現象を解明するために、生体での免疫療法効果判定が可能なマウスグリオーマモデルを作成し免疫療法研究を確立した。病理組織学検討やフローサイトメトリーによる研究により、WT1は腫瘍幹細胞に多く発現しており、再発症例では、TGF- β の発現増加、CD4陽性Tリンパ球低下、腫瘍細胞のHLA class I分子発現低下を認めた。また、腫瘍血管正常化因子の併用が、腫瘍内リンパ球浸潤を増加させ腫瘍抑制効果を増強させた。これらの知見を基に、WT1免疫療法に分子標的治療を併用することにより、免疫逃避現象を克服しより高い腫瘍抑制効果を期待できる可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性神経膠腫は放射線治療や化学療法が奏功しにくい腫瘍であり、免疫療法や分子標的治療、それらの複合的治療を含めたカスタムメイドな治療戦略が、患者にとって福音をもたらす可能性がある。生体での免疫療法効果判定が可能なマウスグリオーマモデルの確立は、悪性神経膠腫の治療開発にとって重要な役割を有すると考えられる。この研究を基に、悪性神経膠腫幹細胞の治療抵抗性の解明とともに免疫逃避機構の一端を明らかにできる可能性が示唆される。また、我々が開発してきたWT1免疫療法に加えて、免疫チェックポイント阻害剤、TGF- β 阻害剤、血管正常化因子などを組み合わせることにより、難治性の悪性神経膠腫の治療改善に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：We established research technique using animal model to study resistance to current therapies and immune escape phenomenon of cancer initiating cells in malignant gliomas. We can estimate effects of cancer immunotherapies in vivo by mouse glioma model. Histopathological and molecular cytologic study showed high expression of WT1 protein in glioblastoma initiating cells and higher expression of TGF- β , lower level of CD4-positive T lymphocyte and decreased expression in tumor samples of HLA class I in recurrent cases. Cancer immunotherapy combined with tumor vessel normalization factor induced lymphocyte distribution in glioblastomas and enhanced tumor suppressive effects in glioblastoma models. On based on these new findings, WT1 vaccination combined with molecular targeting therapies (immune check point inhibitors or tumor vessel normalization factors) can overcome immune escape phenomenon of cancer initiating cells and contribute to better clinical outcome for glioblastomas.

研究分野：悪性脳腫瘍、小児中枢神経系腫瘍、腫瘍幹細胞、免疫療法、腫瘍血管新生

キーワード：腫瘍幹細胞 悪性神経膠腫 免疫逃避現象 分子標的治療 腫瘍血管正常化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、薬剤および放射線感受性が低い予後不良な悪性神経膠腫に対する新しい治療法として、分子標的治療薬や免疫療法が開発されてきている。特にペプチドワクチンとしては、VEGFR ペプチド、NY-ESO-1、MAGEA、テラーメイドワクチン、自家ワクチン、海外でも EGFRvIII に対するワクチンなど多くのペプチドワクチンを使った治験が脳腫瘍を含む多くの癌で行われている現状がある。当施設では、再発性悪性神経膠腫を中心として腫瘍共通の癌遺伝子と考えられる WT1 蛋白を標的とした WT1 ペプチドワクチン療法を行い、その安全性と有効性を報告してきた。さらに、WT1 特異的 T 細胞の割合と数は、テモゾロミド・放射線併用療法でも上昇傾向を示し、制御性 T 細胞 (以下 Treg) 細胞の割合も絶対数は有意な変化を示さなかった。WT1 ペプチド投与によって反応した WT1 特異的 CD4 陽性ヘルパー T 細胞からの IFN- γ 、IL-10 の発現量の検討では、WT1 ペプチドワクチン療法有効群はワクチン投与 4 週間後から投与終了後にかけて IL-10 type のヘルパー T 細胞の反応から IFN- γ type のヘルパー T 細胞の反応にシフトしており、TMZ 維持療法中に WT1 免疫療法を行っても効果的に抗腫瘍効果が誘導されると判断できることを示してきた。

さらに、放射線、テモゾロミド、新生血管抑制薬 (ベバシツマブ)、WT1 ペプチドワクチン療法の効果には個体差が観察されることから、患者背景、腫瘍の生物学的因子、放射線的因子、免疫学的因子の観点から、治療反応性や予後を予測する因子の同定が治療法の選択に必要となってきて来ている。さらに、免疫逃避現象の解明については以前より検討を重ね、手術標本において、WT1、HLA class I 発現、腫瘍内浸潤リンパ球サブセット解析 (CD3, CD4, CD8, CD79 陽性細胞群、Treg、マクロファージなど) と生存解析データとの関連を示してきた。

また、悪性神経膠腫の治療抵抗性の原因として腫瘍幹細胞の存在が挙げられる。腫瘍幹細胞は自己複製能を有し発癌性の維持や促進において重要なサブセットであり、かつ放射線・化学療法に高度に耐性を有する細胞群と考えられており、このような腫瘍幹細胞の残存が再発や治療抵抗性の一因と考えられている。よって、前述の免疫療法により腫瘍幹細胞が抑制出来れば治療成績の改善に繋がることは言うまでもない。しかし近年の報告では、腫瘍幹細胞は脳腫瘍においても血管周囲に存在し腫瘍幹細胞周囲の微小環境とともに perivascular niche を形成しており、血管内皮細胞や免疫担当細胞はむしろ腫瘍幹細胞の生存・活性を維持するように機能しており、高い免疫寛容誘導能を有することも報告されている。ところで、我々が行ってきた悪性神経膠腫における腫瘍幹細胞研究として、以前より同定されている CD133 に加え、新たな悪性神経膠腫幹細胞マーカーとして、ALCAM (Activated leukocyte cell adhesion molecule) (以後 ALCAM) が候補になりうることを明らかにしてきた。

また、抗腫瘍免疫反応において、systemic な因子と局所 (microenvironment) な因子があるとされ、WT1 ペプチドワクチンにおいては前者の検討は以前より確認してきた。しかし、最近の研究においては、後者において immunosuppressive な cytokine (TGF- β , VEGF, IL-10 など) MHC 発現の低下、Treg の infiltration、glioma-infiltrating microglia/tumor associated macrophage の局在化などが報告されている。また、多くの癌と同様に、悪性神経膠腫においても immune checkpoint regulator として、programmed death-1 ligand (以下 PD-L1) や cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (以下 CTLA-4) の高発現が認められ、これに対する分子標的治療薬の治験が欧米で行われている現状がある。

悪性神経膠腫内での ALCAM の浸潤能および血管新生能に関しては、当研究室にて検討中であるが、perivascular niche や免疫逃避機構を含む治療抵抗性に関わるメカニズムを解明することは、我が国発信の新たな分子標的治療薬の開発につながる可能性があると考えられる。またさらに、腫瘍血管正常化因子や immune checkpoint regulator やその他の免疫療法としての PD-L1、CTLA-4 などを標的とする治療の増強効果を明らかにすることで WT1 ワクチン療法治療抵抗性の解明に繋がる可能性もあり、悪性神経膠腫における免疫療法の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。

2. 研究の目的

我々の研究室では、悪性神経膠腫における治療抵抗性の一因と考えられる腫瘍幹細胞の新たなマーカーとして細胞表面抗原 ALCAM (Activated leukocyte cell adhesion molecule) を同定し、その機能的役割 (浸潤、血管新生、免疫応答) を検討してきた。また、悪性神経膠腫に対する免疫療法として、脳腫瘍における WT1 の役割解明とともに WT1 ペプチドワクチン療法の安全性と有効性を検討してきたが、治療に不応な症例に関しては、その機序を完全に解明出来ていない。本研究では、悪性神経膠腫における治療抵抗性および腫瘍幹細胞の免疫逃避現象を解明し、WT1 ペプチドワクチン療法を中心に悪性神経膠腫幹細胞を標的とした治療法の探索のため、免疫療法を増強する分子標的療法併用療法の開発も視野に入れ、治療抵抗性を克服する治療法の探索に向けて検討を行う。

3. 研究の方法

悪性神経膠腫における治療抵抗性および腫瘍幹細胞の免疫逃避現象を解明するために、GBM 患者の臨床検体と凍結保存されているサンプル (合計 100 検体) を対象にして基礎的

な研究を行った。また、さらに現在遂行中の WT1 ペプチドワクチン療法に参加した患者も対象にした。また、主にマウス脳腫瘍モデルを用いて、腫瘍幹細胞における腫瘍内免疫応答、腫瘍幹細胞の免疫逃避現象の解明を行うと共に、WT1 ペプチドワクチン療法の腫瘍幹細胞標的性を高め、効果を増強するための分子標的治療の探索のために、基礎的かつ応用的な実験を行った。

臨床検体より得られる primary culture よりフローサイトメトリーを行い腫瘍幹細胞分画とそれ以外の分画に分離・同定し、WT1 蛋白の発現を比較検討した。また、病理組織検体を用いて、nestin と WT1 の colocalization を確認し、症例数を増やして検討した。

ALCAM および sALCAM、WT1 の mRNA およびタンパクレベルでの発現を解析した。どちらの遺伝子も mRNA に関しては RT-PCR を用いた評価法、蛋白に関しては Western blotting 法が確立した。また、免疫組織染色における陽性細胞の割合と mRNA 量に相関性があるか検討した。さらに、WT1 ペプチドワクチン療法後に再発した症例で同様の解析を行い、WT1 発現量および腫瘍幹細胞分画での変化を確認した。過去の病理組織検体を用いた研究では、腫瘍再発前後で、腫瘍内リンパ球の割合や変化などを観察した。

悪性神経膠腫における治療抵抗性および腫瘍幹細胞の免疫逃避現象を解明するために、ALCAM knock down 株、sALCAM の強制発現株を作成し、それを免疫不全マウスの脳内に移植し、mouse xenograft model の作成を確立した。また、ルシフェラーゼ遺伝子導入 WT1 過剰発現細胞株細胞株 (GL261-WT1-Luc) を作成し、生体での免疫療法効果判定が可能なマウスグリオーマモデルを作成し動物実験における免疫療法研究を確立にした。アルビノマウスに遺伝子組み換えマウスグリオーマ株 GL261-WT1-Luc を定量的に右視床に 3.0×10^6 個注入し、担脳腫瘍マウスを作成した。また、in vivo イメージングシステム (IVIS) を用いて生着および発光を確認し、これにいくつかのワクチンを投与することで、生体内での腫瘍細胞の挙動を確認した。また、治療後にマウス脳内でのリンパ球やサイトカインレベルを確認することで、WT1 ペプチドワクチンにおける抗腫瘍免疫および免疫逃避現象について検討を行った。抗がん剤 (temozolomide) や放射線照射による影響について、それぞれの群に分けて、腫瘍形成及びマウスの生存期間に差が生じるかどうかの検討を行った。既に同定されている腫瘍幹細胞の他、幹細胞マーカー knock down 細胞及び強制発現株を作成し、mouse xenograft model (胎児免疫不全マウス) を実験に使用する。xenograft model 内での腫瘍形成能や浸潤能を病理組織学的に解析する。その他、分化能、腫瘍幹細胞の局在を評価した。さらに、抗がん剤 (temozolomide) や放射線照射、血管正常化因子について検討を行った。また、血管正常化因子および分子標的治療薬と免疫療法の併用についても検討を行った。

4. 研究成果

悪性神経膠腫における腫瘍幹細胞の治療抵抗性および免疫逃避現象を解明するために、生体での免疫療法効果判定が可能なマウスグリオーマモデルを作成し免疫療法研究を確立した。病理組織学検討やフローサイトメトリーによる研究により、WT1 発現解析と ALCAM/WT1 の関係を確認したところ、WT1 は腫瘍幹細胞に多く発現していた。WT1 療法前後の脳腫瘍組織内解析により、PD-1、PDL1 の発現に有意差は認めなかったが、再発症例では、TGF β の発現増加、CD4 陽性 T リンパ球低下、腫瘍細胞の HLA class I 分子発現低下を認めた。また、腫瘍血管正常化因子と免疫療法の併用が、腫瘍内リンパ球浸潤を増加させ腫瘍抑制効果を増強させた。これらの知見を基に、WT1 免疫療法に分子標的治療、免疫チェックポイント阻害薬、TGF β 阻害薬などの他の免疫療法を併用することにより、免疫逃避現象を克服し、より高い腫瘍抑制効果を期待できる可能性が考えられた。さらに、腫瘍幹細胞成分への影響とその周囲の免疫応答を検証することにより免疫逃避機構の一端を明らかにできる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計9件)

- 1) 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. MicroRNA regulating stanniocalcin-1 is a metastasis and dissemination promoting factor in glioblastoma. *J Neurooncol.* 2019 Apr;142(2):241-251. doi: 10.1007/s11060-019-03113-2. Epub 2019 Jan 30. 査読有
- 2) Tsuboi A, Hashimoto N, Fujiki F, Morimoto S, Kagawa N, Nakajima H, Hosen N, Nishida S, Nakata J, Morita S, Sakamoto J, Oji Y, Oka Y, Sugiyama H. A phase I clinical study of a cocktail vaccine of Wilms' tumor 1 (WT1) HLA class I and II peptides for recurrent malignant glioma. *Cancer Immunol Immunother.* 2019 Feb;68(2):331-340. doi: 10.1007/s00262-018-2274-1. Epub 2018 Nov 14. 査読有
- 3) Eino D, Tsukada Y, Naito H, Kanemura Y, Iba T, Wakabayashi T, Muramatsu F, Kidoya H, Arita H, Kagawa N, Fujimoto Y, Takara K, Kishima H, Takakura N. LPA4-mediated

- vascular network formation increases the efficacy of anti-PD-1 therapy against brain tumors. *Cancer Res.* 2018 Dec 1;78(23):6607-6620. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0498. Epub 2018 Oct 9. PMID:30301839 査読有
- 4) Takano K, Kinoshita M, Arita H, Okita Y, Chiba Y, Kagawa N, Watanabe Y, Shimosegawa E, Hatazawa J, Hashimoto N, Fujimoto Y, Kishima H. Influence of region-of-interest designs on quantitative measurement of multimodal imaging of MR non-enhancing gliomas. *Oncol Lett.* 2018 May;15(5):7934-7940. doi: 10.3892/ol.2018.8319. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29725480 査読有
 - 5) Hirata T, Kinoshita M, Tamari K, Seo Y, Suzuki O, Wakai N, Achiha T, Umehara T, Arita H, Kagawa N, Kanemura Y, Shimosegawa E, Hashimoto N, Hatazawa J, Kishima H, Teshima T, Ogawa K. ¹¹C-methionine-¹⁸F-FDG dual-PET-tracer-based target delineation of malignant glioma: evaluation of its geometrical and clinical features for planning radiation therapy. *J Neurosurg.* 2018 Sep 21:1-11. doi: 10.3171/2018.4.JNS1859. [Epub ahead of print] PMID:30239314 査読有
 - 6) Achiha T, Arita H, Kagawa N, Murase T, Ikeda JI, Morii E, Kanemura Y, Fujimoto Y, Kishima H. Enchondromatosis-associated oligodendroglioma: case report and literature review. *Brain Tumor Pathol.* 2018 Jan;35(1):36-40. doi: 10.1007/s10014-017-0303-y. Epub 2017 Dec 9. Review. 査読有
 - 7) Hirayama R, Kinoshita M, Arita H, Kagawa N, Kishima H, Hashimoto N, Fujimoto Y, Yoshimine T. Voxel-based lesion mapping of meningioma: a comprehensive lesion location mapping of 260 lesions. *J Neurosurg.* 2018 Jun;128(6):1707-1712. doi: 10.3171/2017.3.JNS17169. Epub 2017 Sep 1. 査読有
 - 8) Kinoshita M, Arita H, Okita Y, Kagawa N, Kishima H, Hashimoto N, Tanaka H, Watanabe Y, Shimosegawa E, Hatazawa J, Fujimoto Y, Yoshimine T. Comparison of diffusion tensor imaging and ¹¹C-methionine positron emission tomography for reliable prediction of tumor cell density in gliomas. *J Neurosurg.* 2016 Nov;125(5):1136-1142. Epub 2016 Feb 26. 査読有
 - 9) Oji Y, Hashimoto N, Tsuboi A, Murakami Y, Iwai M, Kagawa N, Chiba Y, Izumoto S, Elisseeva O, Ichinohasama R, Sakamoto J, Morita S, Nakajima H, Takashima S, Nakae Y, Nakata J, Kawakami M, Nishida S, Hosen N, Fujiki F, Morimoto S, Adachi M, Iwamoto M, Oka Y, Yoshimine T, Sugiyama H. Association of WT1 IgG antibody against WT1 peptide with prolonged survival in glioblastoma multiforme patients vaccinated with WT1 peptide. *Int J Cancer.* 2016 Sep 15;139(6):1391-401. doi: 10.1002/ijc.30182. Epub 2016 May 31. 査読有

〔学会発表〕(計 28 件)

- 1) Naoki Kagawa, Yoshiko Hashii, Syogo Fukuya, Takamune Achiha, Chisato Yokota, Takanori Fukunaga, Daisuke Eino, Hideyuki Arita, Yasuyoshi Chiba, Yasunori Fujimoto, Naoya Hashimoto, Haruo Sugiyama, Haruhiko Kishima: Immunotherapy for malignant glioma in children: WT1 peptide vaccination and future direction, The 46th Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery 2018年10月8日
- 2) Naoki Kagawa, Chisato Yokota, Toru Umehara, Takamune Achiha, Takanori Fukunaga, Daisuke Eino, Shogo Fukuya, Yasuyoshi Chiba, Hideyuki Arita, Yasunori Fujimoto, Haruhiko Kishima: Therapeutic strategies and problems for radiation-induced intracranial tumors after irradiation for pediatric cancers, The 46th Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery 2018年10月8日
- 3) Naoki Kagawa, Ryuichi Hirayama, Shogo Fukuya, Chisato Yokota, Yasunori Fujimoto, Yasuyoshi Chiba, Daisuke Eino, Toru Umehara, Takanori Fukunaga, Manabu Kinoshita, Haruhiko Kishima: Diagnostic exposure to low-dose radiation and spontaneous regression in intracranial germ cell tumors, The 18th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology 2018年7月1日
- 4) 香川尚己、橋本直哉、福屋章悟、相原英夫、篠山隆司、國枝武治、中田光俊、北井隆平、深井順也、木下学、金村米博、児玉良典、森田智 視、阿知波孝宗、有田英之、藤本康倫、貴島晴彦 初発膠芽腫における carmustine wafers 留置と再発時摘出後再留置の有効性と安全性 第36回日本脳腫瘍学会学術集会 2018年12月3日
- 5) 香川尚己、横田千里、阿知波孝宗、永野大輔、福永貴典、梅原徹、有田英之、藤本康倫、貴島晴彦 小児びまん性脳幹部神経膠腫に対する外科的治療の意義と治療戦略 第46回日本小児神経外科学会 2018年6月8日
- 6) Naoki Kagawa, Chisato Yokota, Takamune Achiha, Toru Umehara, Hideyuki Arita, Yasunori Fujimoto, Haruhiko Kishima: 小児がん治療経験者における放射線誘発腫瘍の治療戦略と問題点 第60回日本小児血液・がん学会学術集会 2018年11月15日
- 7) Kagawa N, Hirayama R, Chiba Y, Yokota C, Achiha T, Arita H, Fujimoto Y, Yoshimine T. Immunotherapy Of Wilms Tumor 1 Peptide Vaccination Against Recurrent Glioblastoma

- And Diffuse Intrinsic Pontine Glioma In Children. Asian-Australasian Society for pediatric Neurosurgery2017 2017年03月24-27日
- 8) Kagawa N, Hirayama R, Fujimoto Y, Chiba Y, Yokota C, Fukuya S, Yoshimine T. Hypersensitivity Of Intracranial Germinomas For Low-Dose Radiation: Relationship Between Diagnostic Radiation Dose And Volumetric Changes Before Chemoradiotherapy. Asian-Australasian Society for pediatric Neurosurgery2017 2017年03月24-27日
 - 9) Fukunaga T, Fujita Y, Arita H, Kagawa N, Fujimoto Y, Kishima H, Yamashita T. A new molecular prognostic marker for malignant glioma. 22nd Annual Scientific Meeting and Education day of the Society for Neuro-Oncology 2017年11月16-19日
 - 10) Achiha T, Kijima N, Kagawa N, Yokota C, Fujimoto Y, Yoshimine T. Distinct expression of the CD166/activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM) in medulloblastoma subgroups. 4TH PEDIATRIC NEURO-ONCOLOGY BASIC AND TRANSLATIONAL RESEARCH CONFERENCE 2017年06月15日
 - 11) 香川尚己、阿知波孝宗、横田千里、有田英之、藤本康倫、貴島晴彦、森井栄一、金村米博、中里洋一、吉峰俊樹. 母と子に発症した神経膠芽腫の病理組織像と分子遺伝学的検討. 第35回日本脳腫瘍病理学会 2017年05月19日
 - 12) 香川尚己、橋井佳子、千葉泰良、平山龍一、横田千里、有田英之、藤本康倫、橋本直哉、原純一、吉峰俊樹. 髄芽腫における放射線減量集学的治療後の長期生存者の神経心理学的評価とQuality of Life. 第45回日本小児神経外科学会. 2017年06月02日
 - 13) 香川尚己、阿知波孝宗、横田千里、梅原徹、千葉泰良、有田英之、福永貴典、永野大輔、藤本康倫、貴島晴彦. 第4脳室内腫瘍および脳幹腫瘍摘出時における神経機能温存: 手術アプローチの工夫と脳幹マッピング. 第22回日本脳腫瘍の外科学会 2017年09月09日
 - 14) 香川尚己、橋井佳子、福屋章悟、阿知波孝宗、横田千里、福永貴典、永野大輔、有田英之、千葉泰良、藤本康倫、橋本直哉、杉山治夫、貴島晴彦. 小児悪性神経膠腫の対する免疫療法の課題と今後の展望 日本脳神経外科学会第76回学術総会 2017年10月12日
 - 15) 阿知波孝宗、木嶋教行、横田千里、福永貴典、永野大輔、有田英之、香川尚己、藤本康倫、貴島晴彦. 髄芽腫におけるCD166/ALCAM発現と機能解析. 第35回日本脳腫瘍学会学術集会 2017年11月27日
 - 16) 梅原 徹、有田英之、金村米博、香川尚己、藤本康倫、貴島晴彦. Grade - 神経膠腫再発・悪性転化に対するベバジスマブの治療成績の検討 第35回脳腫瘍学会学術集会 2017年11月27日
 - 17) 福永貴典、藤田幸、阿知波孝宗、永野大輔、有田英之、香川尚己、藤本康倫、山下俊英、貴島晴彦. IDH野生型、およびIDH変異型神経膠腫における浸潤に寄与する因子の分子生物学的検討 第18回日本分子脳神経外科学会 2017年08月25日
 - 18) 福永貴典、藤田幸、有田英之、香川尚己、藤本康倫、貴島晴彦、山下俊英. 神経膠腫におけるエピジェネティックな浸潤機構の探求 第35回日本脳腫瘍学会学術集会 2017年11月27日
 - 19) Kagawa N, Hashii Y, Hirayama R, Chiba Y, Miyamura T, Arita H, Fujimoto Y, Hashimoto N, Sugiyama H, Yoshimine Y. Immunotherapy of Wilms tumor 1 peptide vaccination against recurrent glioblastoma and diffuse intrinsic pontine glioma in children. The 17th International Symposium on Pediatric Neuro-oncology. 2016年6月13-15日
 - 20) Kagawa N, Hirayama R, Fujimoto Y, Chiba Y, Yokota C, Fukuya S, Eino D, Takano K, Kinoshita M, Hashimoto N, Yoshimine Y. Hypersensitivity of intracranial germinomas for low-dose radiation: relationship between diagnostic radiation dose and volumetric changes before chemoradiotherapy. The 17th International Symposium on Pediatric Neuro-oncology. 2016年6月13-15日
 - 21) 香川尚己、永野大輔、有田英之、福屋章悟、平山龍一、高野浩司、福永貴典、藤本康倫、森井英一、吉峰俊樹. 神経膠芽腫における微小血管増生と分子マーカーとの関係についての考察. 第34回日本脳腫瘍病理学会 2016年5月27日
 - 22) 香川尚己、平山龍一、福屋章悟、横田千里、永野大輔、有田英之、藤本康倫、信澤純人、中里洋一、吉峰俊樹. 視床発生 embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes (ETANTR) の病理所見と分子診断. 第34回日本脳腫瘍病理学会 2016年5月27日
 - 23) 香川尚己、橋井佳子、橋本直哉、平山龍一、千葉泰良、有田英之、藤本康倫、坪井昭博、尾路祐介、岡芳弘、杉山治夫、吉峰俊樹. 再発小児悪性神経膠腫に対するWT1ペプチドワクチン療法 一般社団法人日本脳神経外科学会第75回学術総会 2016年09月29日
 - 24) 香川尚己、橋井佳子、千葉泰良、平山龍一、有田英之、藤本康倫、橋本直哉、杉山治夫、吉峰俊樹. 小児再発性神経膠芽腫および慢性橋神経膠腫に対するWT1ペプチドワクチン療法の安全性と有効性 第44回日本小児神経外科学会 2016年6月23日
 - 25) 香川尚己、平山龍一、横田千里、千葉泰良、有田英之、藤本康倫、橋本直哉、吉峰俊樹. 小児中枢神経系悪性腫瘍における当院での緩和医療の現状と取り組み 第44回日本小児神経外科学会 2016年6月24日
 - 26) 永野大輔、藤本康倫、阿知波孝宗、横田千里、福永貴典、福屋章悟、有田英之、香川尚己、吉峰俊樹. 再発形式の違いにより膠芽腫におけるベバジスマブの効果は異なる 一般社団

法人日本脳神経外科学会第75回学術総会 2016年09月29日

- 27) 香川尚己, 橋井佳子, 橋本直哉, 平山龍一, 千葉泰良, 有田英之, 藤本康倫, 坪井昭博, 尾路祐介, 岡芳弘, 杉山治夫, 吉峰俊樹. 再発小児悪性神経膠腫に対するWT1ペプチドワクチン療法の有効性と問題点 第34回日本脳腫瘍学会学術集会 2016年12月04日
- 28) Naoki Kagawa, Ryuichi Hirayama, Yasunori Fujimoto, Yasuyoshi Chiba, Manabu Kinoshita, Fukuko Yamamoto, Koji Takano, Daisuke Eino, Shogo Fukuya, Naoya Hashimoto and Toshiki Yoshimine. Relationship between diagnostic radiation dose and volumetric changes of primary intracranial germinomas before chemoradiotherapy. 4th International CNS GCT Symposium. 2015年4月13日

〔図書〕(計1件)

- 1) スタンダード小児がん手術 田口智章、黒田達夫編 中枢神経腫瘍/脳腫瘍: 各部位での外科療法「後頭蓋窩(小脳、第四脳室、延髄・橋)」261~268 ページ (メジカルビュー社) 2017年発行

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 保仙 直毅
ローマ字氏名: Hosen Naoki
所属研究機関名: 大阪大学
部局名: 大学院医学系研究科
職名: 寄附講座准教授
研究者番号(8桁): 10456923

(2) 研究協力者

研究協力者氏名:
ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。