

平成21年6月26日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591675
 研究課題名（和文） 実験動物浸潤性脳腫瘍とマイクロアレイ法による悪性グリオーマ浸潤能規定遺伝子の同定
 研究課題名（英文） Microarray analysis of invasion-related genes in animal invasive malignant glioma model
 研究代表者
 市川 智継（ICHIKAWA TOMOTSUGU）
 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
 研究者番号：10362964

研究成果の概要：悪性グリオーマの浸潤病態を解明するために、浸潤性グリオーマ動物モデルを作成し、病理学的解析、分子生物学的解析を行った。動物脳内で浸潤性が異なるふたつの兄弟細胞株をラット脳内に移植し、病理学的な特徴を、ヒトグリオーマサンプルと比較検討したところ、グリオーマの浸潤様式には少なくともふたつのパターンが存在し、用いた動物モデルはそれぞれのパターンを個別に模倣していることが判明した。さらに、このような浸潤能を規定する遺伝子を同定するために、DNA マイクロアレイ法を用いて、ふたつの兄弟細胞株の遺伝子を網羅的に解析し、これらを比較することによって、浸潤規定遺伝子の候補をいくつか抽出することに成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

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：脳腫瘍学、brain tumor、malignant glioma、invasion、angiogenesis、microarray analysis

1. 研究開始当初の背景

悪性グリオーマは、診断技術・治療法の進歩にもかかわらず、依然として予後不良の疾患である。その原因のひとつは、腫瘍細胞の浸潤能にある。すなわち、悪性グリオーマは、代償や再生ができない神経組織の中に腫瘍細胞が浸潤性に発育するために、根治的切除が不可能であり、また腫瘍選択性の高い治療法がない。悪性グリオーマの非常に高い浸潤能は他の臓器癌とは大きく異なる特徴であり、浸潤の病態を十分に解明することなく、これを打破できる新規治療法の開発はあり得ないと考えられる。

しかしながら、従来の浸潤に関する研究において、様々な遺伝子あるいはタンパクの関与が示唆されているにもかかわらず、実際に動物モデルを用いてそれらが浸潤性に関与していることを証明した研究はほとんどなく、現在のところ本質的な遺伝子あるいはタ

ンパクは未だ捕らえていない可能性が高いと思われる。

一方で、現在実験室で用いられているほとんどすべての動物脳腫瘍モデルは、境界が明瞭な腫瘍塊を形成し、腫瘍のごく近傍にわずかに島状の浸潤とおぼしき病変を伴うのみである。これは、ヒトの悪性グリオーマに比べると極めて浸潤能の低いもので、実際の浸潤病態を反映しているとは言いがたい。また、我々の先行研究では、培養細胞でのアッセイが生体内での浸潤能の本質を反映しているとは限らないことを証明しており、浸潤能を研究するためには、動物で真に浸潤性を示すモデルが必要である。

我々は、培養イヌ悪性グリオーマ株 J3T を動物生体内でパッセージすることにより、病理組織学的に浸潤能が大きく異なるふたつのサブクローン J3T-1 と J3T-2 を樹立している。これらのサブクローンは、phenotype(浸

潤性)は異なるが、ひとつの親株から採取された兄弟細胞株であり、genotype が極めて近似しており、分子生物学的解析にも適している。

2. 研究の目的

我々は、ラット脳内に移植すると大きく異なる浸潤性を示す、イヌグリオーマのサブクローン 2 株 (J3T-1 と J3T-2) を樹立している。グリオーマ細胞の浸潤形態には、おそらくいくつかのパターンがあると考えられているが、我々の樹立した動物モデルが、ヒトグリオーマの浸潤パターンを反映しているかどうかについて、ヒト標本の病理学的検討も行い、比較検討を行う。

そののちに、このふたつの兄弟細胞株を用いて、DNA マイクロアレイ法による遺伝子解析を行い、悪性グリオーマの浸潤能を規定する遺伝子を探索する。

我々の研究の最終的な目的は、浸潤の病態解明と、浸潤能を規定する遺伝子の特定であり、それによって、悪性グリオーマの予後を大きく改善する新規治療法開発につなげることである。

3. 研究の方法

(1) ヒト悪性グリオーマサンプルの病理学的解析

5 例のヒト悪性グリオーマサンプルは、岡山大学で診断と治療目的に周囲の皮質も含めて外科的手術で摘出された初発症例が対象で、これらの摘出組織は WHO 分類に基づいて GBM と診断された。また、手術前に化学療法、放射線療法が行われた症例はなかった。

外科的摘出したヒト GBM 組織は、グリオーマ細胞と血管との関係の評価するために map2e 抗体と von willebrand factor (vwf) 抗体を使用して 2 重染色を行った。Map2e は、map2 の splice variants のひとつで exon13 を含み、CNS neuroectodermal neoplasms で発現を認めグリオーマ細胞の描出に適していると報告されている。摘出組織はホルマリン固定後にパラフィン包埋を行い、脱パラ後に内因性ペルオキシダーゼを不活化し、蒸留水でオートクレーブ 121 度 15 分行い、1 次抗体に map2e を 5%skim milk 入りの PBS で希釈し (1:20) 室温で 60 分反応させ、envision+(anti-mouse) を 60 分反応させたのち DAB 発色を行い、十分に PBS 洗浄しその後、2 染色目の vwf 抗体 (1:300) を 4°C で overnight 反応させ二次抗体に、envision+(anti-rabbit) を 60 分反応させたのち DAB-Ni で発色し透徹、封入を行い、顕微鏡で観察した。

(2) 培養細胞

今回我々が使用した細胞株は、J3T dog glioma cell line (Berens et al, 1993) を免疫不全マウスの皮下で継代することにより得られた 2 つのサブクローン J3T-1 と J3T-2 である。これらは、J3T cells (5×10⁶) をヌードマウス (NCr/Sed, nu/nu, 20g) に皮下移植し 6-8 week 後に発生した異なる皮下腫瘍をそれぞれ清潔操作で培養し樹立した。これらの細胞株は、100 units/ml の penicillin が添加された 10%FBS 入りの DMEM を培地として培養した。

また、個々の腫瘍細胞を組織中で明瞭に観察するために、これらの細胞株 J3T-1 および J3T-2 にプラスミド (pAcGFP) で GFP 遺伝子を

導入し、G418 でセクションし、GFP を定常的に発現する細胞株である J3T-1G, J3T-2G を作成した。

(3) 動物脳腫瘍モデル

浸潤性のグリオーマ細胞株 J3T-1, J3T-2 と GFP 遺伝子を導入した J3T-1G, J3T-2G を生後 9 週の athymic ラット (F344 nu/nu) へ 2×10⁵ cell / μ l の濃度で 5 μ l を右大脳基底核へ移植した。移植法は、bregma より後方 1mm で右側方へ 4mm の部位に頭蓋骨へ 18G 針で burr hole を作成しハミルトンシリンジで脳表より 5mm 深部へ 1mm/min の速度で挿入し、細胞懸濁液を 1 μ l/min で注入し 5 分待ち、1mm/min の速度でハミルトンシリンジを抜去し、burr hole は bone wax で頭蓋形成し皮膚はナイロン糸で縫合した。作成した動物モデルは 5 週で還流固定しサクリファイスし評価検討した。

(4) MRI 撮影

作成した浸潤性動物モデルは、ネブタール (30mg/kg) で鎮静し 1.5T MRI (Signa Advantage version 5.4, General Electronic, Milwaukee, Wis) を使用して T1WI, T2WI 撮影を行い、その後ガドリニウム (1.0 mL/kg) を尾静脈より静注し、T1WI 撮影を行い腫瘍の造影効果を検討した。

(5) 動物脳腫瘍の病理学的検討

作成した浸潤性動物モデルは、5 週目にサクリファイスし、4%PFA で灌流固定後に、パラフィン包埋し、4 μ m の厚さで切片を作成し HE 染色を行い組織学的評価を行った。また、免疫染色は、それぞれの動物モデルを 5 週目にサクリファイスし 4%PFA で還流固定後に、シュクロースで十分に置換し、凍結切片を 18 μ m の厚さで作成し、血管染色を RECA-1 抗体 (1:20) で行い、2 次抗体に CY3 結合抗体を使用し蛍光顕微鏡で観察を行った。また、J3T-2 では腫瘍中心部から周囲正常脳へかけて、蛍光顕微鏡でデジタル写真を 200 倍率で撮影し画像を image J soft ware で解析し、微小血管密度測定を行った。

(6) マイクロアレイ法による浸潤規定遺伝子の候補抽出

イヌグリオーマ細胞 J3T-1 と J3T-2 から、カラム精製により total RNA を抽出した。これらの検体のマイクロアレイ解析を行った (受託解析)。解析結果より、J3T-1 あるいは J3T-2 において、他方より著しく発現が上昇している遺伝子を選定した。

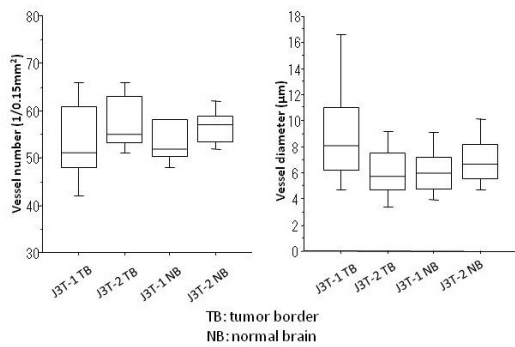
4. 研究成果

(1) 浸潤性悪性グリオーマ動物モデルの確立

我々の作成した浸潤性悪性グリオーマ動物モデルの組織学的評価では、athymic ラットに脳移植した際 J3T-1 では、腫瘍塊を形成し、その中心部では、necrosis や psudopalisading の像が観察され、辺縁部では小さな satellite tumors を多数形成しており、それらの satellite tumors の中心部には拡張した新生血管が存在することが RECA-1 抗体を使用した免疫染色で確認された。また、J3T-1 細胞株に GFP 遺伝子を導入した J3T-1G 移植モデルでも拡張した新生血管の周囲に腫瘍塊を形成する腫瘍細胞の存在が明瞭に確認された。また、この J3T-1 移植モデルでは、単細胞での周囲正常脳への浸潤はほとんど認めなかった。一方、J3T-2 の athymic ラットへの脳移植モデルを観察すると、対照的に明らかな腫瘍塊は形成せずに腫

瘍中心部から周囲正常脳へかけて放射状に細胞密度勾配を形成しており、びまん性に周囲正常脳へ単細胞で腫瘍細胞が浸潤しており、前者で認めていたような拡張した新生血管は認めなかった。また、GFP 遺伝子を導入した J3T-2G 移植モデルでは、腫瘍中心から遠隔まで単細胞で浸潤しているのが明瞭に観察された。また、腫瘍細胞は単細胞で放射状に皮質へ移動している傾向や corpus callosum などの神経繊維に沿った方向で移動していることも確認できた。更にこの J3T-2 移植動物モデルで、微小血管密度と細胞密度を腫瘍中心部から周囲正常脳へかけて分割し測定すると血管密度の上昇は認めず、新生血管の増生は細胞密度が増加しているにもかかわらず確認されなかった。

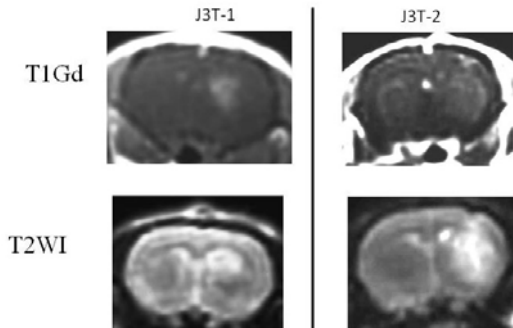
腫瘍周辺の血管新生



【図】ラット脳腫瘍モデルにおける、腫瘍近傍の血管新生。J3T-1 の腫瘍塊辺縁部において、腫瘍血管の径が拡大しており、活発な血管新生が発生していると考えられた。

また、それぞれの動物モデルを MRI で評価を行うと、J3T-1 移植モデルの腫瘍部位は T1WI 低信号、T2WI 高信号で、ガドリニウムで造影 T1WI は、腫瘍部位と一致して造影効果を認めた。一方、J3T-2 移植モデルの腫瘍部位では T1WI では淡く低信号、T2WI 高信号であった。しかし、J3T-1 移植モデルとは異なり造影効果は認めなかった。

ラット脳腫瘍モデルのMRI



【図】ラット脳腫瘍モデルのMRI 所見。J3T-1 は境界明瞭で均一に造影される腫瘍を認め、J3T-2 では造影されない、びまん性の T2 高信号を認めた。

(2) ヒトサンプルにおける浸潤パターンの病理学的解析と動物モデルとの比較

我々は、glioblastoma の周囲正常脳へのグリオーマ細胞の浸潤形態について、特に血管と腫瘍細胞の浸潤形態を観察するために map2e 抗体と vwf 抗体の二重染色を行い検討した。腫瘍辺縁部では、拡張した新生血管を多数認め特にその血管周囲には map2e 陽性の腫瘍細胞が存在し、集団を形成していた。一方、血管とは無関係にしかし方向性を持って個々の腫瘍細胞が放射状に浸潤しているのが観察された。また、更に腫瘍中心部より遠位にいくと正常脳組織内に、map2e 陽性の細胞が単細胞で存在しているのがはっきりと確認された。このような部位には、拡張した新生血管はほとんど認められず、辺縁部で認められたような血管周囲の map2e 陽性の腫瘍細胞集団は観察されなかった。

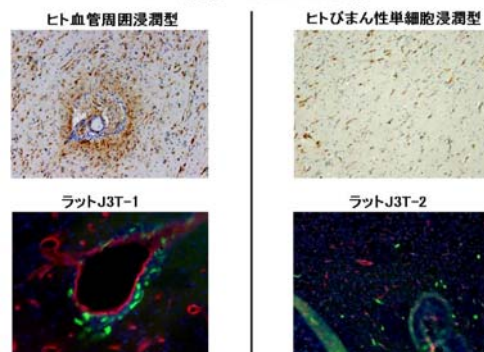
ヒト悪性グリオーマのMAP2e免疫染色結果

case	Perivascular tumor cells	single invasive tumor cells
1	+++	+++
2	+++	+++
3	++	+++
4	+	+++
5	+	+++

【表】ヒト悪性グリオーマにおける MAP2e 免疫染色の結果。5 症例の標本を用いて染色を行った結果、個々の症例、部位により染色の程度に差が見られたが、いずれの症例においても、単独で正常細胞に浸潤する細胞は強い染色性を認めた。

以上のように、ヒト glioblastoma の周囲正常脳への腫瘍細胞の浸潤パターンには 2 パターンの浸潤形態が観察された。このような、ふたつの異なる浸潤パターンは、我々が作成した、ふたつの浸潤性ラット脳腫瘍モデルで個別にみられた浸潤性に類似していた。従って、我々の作成した、浸潤性グリオーマモデルは、ヒトで実際にみられる浸潤性のうち、ふたつのタイプを、個別に模倣したモデルであると考えられた。

ヒトと動物モデルの比較



【図】ヒト glioblastoma と動物グリオーマモデルの病理所見の比較。血管周囲浸潤型は J3T-1 で、びまん性単細胞浸潤型は J3T-2 で、非常に類似した所見を呈していた。

(3) マイクロアレイ法による浸潤規定遺伝子の候補抽出

浸潤能規定遺伝子の候補として、J3T-1からは10個、J3T-2からは11個の遺伝子を選出した。これらの遺伝子の中には、細胞外物質(ECM)、細胞骨格、膜タンパク接着因子、などが含まれていた。一覧は表の如くである。

マイクロアレイで抽出された遺伝子一覧

	J3T-1で発現上昇	J3T-2で発現上昇
ECM	Collagen type XIV alpha 1 Vascular endothelial growth factor Fibroblast growth factor 14	collagen type I SPARC-like protein 1 angiotensin 1
Cytoskeleton	Rho GDI2	Alpha-actin 2 Actin-binding LIM protein 1
Membrane	Plasminogen activator, urokinase receptor Integrin alpha-2 Integrin alpha-7 Cyclin dependent kinase inhibitor 1A (p21) Connective tissue growth factor Vascular endothelial growth factor receptor	integrin beta 3 coagulation factor III Growth hormone receptor VE-JAM
Others		zinc finger protein 473 esophageal cancer related gene 4

【表】 マイクロアレイで抽出された浸潤遺伝子一覧。これらの遺伝子がそれぞれの細胞における浸潤性を規定する因子の候補と考えられた。

(4) 考察

今回我々は、まず臨床サンプルについて腫瘍細胞を MAP2e 抗体で免疫染色することにより、腫瘍細胞が周囲正常脳へ浸潤していく様子を観察し、特に血管と腫瘍細胞の関係について検討した。その結果、GBM サンプルの腫瘍辺縁部では、拡張した新生血管が多数観察されその周囲に MAP2e 陽性のグリオーマ細胞が集塊を形成しているのが観察された。そのような、腫瘍細胞集団が存在する一方、血管とは無関係に周囲正常脳へ個々の MAP2e 陽性の腫瘍細胞が浸潤している様子も観察された。また、腫瘍中心部からより遠隔部の腫瘍細胞が浸潤している周囲正常脳では、辺縁部とは異なり拡張した新生血管はほとんど認めず、血管とは無関係に個々の腫瘍細胞が浸潤している様子が観察された。そこで我々は、この結果より悪性グリオーマの腫瘍細胞が周囲脳へ浸潤する形態には、

1) Angiogenesis-dependent invasion と 2) angiogenesis-independent invasion の 2つのパターンがあるのではないかと考えた。前者は、拡張する新生血管の周囲に存在する腫瘍細胞群で、後者は、血管とは無関係に個々の単細胞で腫瘍辺縁部から周囲正常脳まで浸潤していた細胞群である。

これまで実験に用いられてきた悪性グリオーマ動物モデル細胞株は、腫瘍と周囲正常脳との境界が明瞭なものがほとんどで実際の悪性グリオーマの浸潤形態とは明らかに異なっており、実際の悪性グリオーマの浸潤形態を反映しているとは言いがたく、実際の悪性グリオーマに即した浸潤性の動物モデルが必要とされている。我々は、イヌアストロサイトーマ細胞株 J3T を athymic マウスの皮下で継代することにより得られたサブクローン J3T-1、J3T-2 を使用し athymic ラットへ脳移植し脳腫瘍モデルを作成したところ再現性を持って周囲正常脳へ高い浸潤性をもった脳腫瘍が作成された。J3T-1 移植モデルは、腫瘍塊を形成するが、拡張した新生血管とその周囲に腫瘍細胞の細胞集団を形成して周囲正常脳へ浸潤しており、臨床サン

ルで検討した angiogenesis-dependent invasion に類似していた。一方、J3T-2 移植モデルでは、明らかな腫瘍塊は形成せずにびまん性に腫瘍中心部から周囲正常脳へ放射状に細胞密度勾配を形成しており、腫瘍中心部からかなり遠隔にも単細胞で浸潤している腫瘍細胞が確認された。また、血管密度を測定した結果、細胞密度が上昇している腫瘍中心部でも血管密度の上昇を認めなかった。この J3T-2 の浸潤パターンは、

angiogenesis-independent invasion に類似していた。このように、同じ遺伝的背景をもつ二つのサブクローン J3T-1、J3T-2 は、悪性グリオーマの混在する前出の二つの浸潤パターンを個別に表現している動物モデルではないかと考えられた。悪性グリオーマを根治するためには、このような二つの浸潤パターンを呈する細胞群の両方を標的にする必要があり、どちらか一方のみに対する治療法では根治に至らず致命的となるものと考えられた。従って、この二つの浸潤性グリオーマ細胞株を用いた動物モデルは、悪性グリオーマの新規治療の治療モデルとして非常に有用であると考えられる。

このように、我々は実際の悪性グリオーマに混在する二つの浸潤パターンを個別に表現する浸潤性悪性グリオーマ動物モデルを確立したが、これらの浸潤性グリオーマモデルは遺伝的背景が同一であるため、浸潤性を規定する遺伝子、タンパクの同定に有用であると考えられる。そこで今回はマイクロアレイ法により遺伝子の網羅的解析を行い、浸潤能を規定する遺伝子の同定を試みた。その結果、限定的ではあるが、候補遺伝子がいくつか抽出された。今後はこれらの遺伝子の機能を、動物モデルを用いて探索ことにより、浸潤機構の解明から、ひいては新規の治療ターゲットの開発につながるものと期待される。

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 18 件)

①グリオーマに対する手術摘出度と予後 市川智継、黒住和彦、伊達 勲 脳 21 12(1): 75-78, 2009 査読有

②Direct protein transduction method to cerebral arteries by using 11R: new strategy for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage Ono S, Ichikawa T, Date I (2, 3, 11 番目、他 8 名) Acta Neurochir Suppl 104: 161-163, 2008 査読有

③Endothelial nitric oxide synthase-11R protein therapy for prevention of cerebral vasospasm in rats: a preliminary report Ono S, Ichikawa T, Date I (2, 3, 10 番目、他 7 名) Acta Neurochir Suppl 104: 165-167, 2008 査読有

④Potent synergy of dual antitumor peptides for growth suppression of human glioblastoma cell lines Ichikawa T, Date I (4, 11 番目、他 11 名) Mol Cancer Ther 7(6): 1461-1471, 2008 査読有

⑤悪性神経膠腫に対する multimodality treatment 市川智継、黒住和彦、伊達 勲 岡山医学会雑誌 120: 307-312, 2008 査読有

- ⑥中枢神経原発リンパ腫 市川智継、神原啓和、黒住和彦、伊達 勲 脳神経外科速報 18(9): 1128-1137, 2008 査読有
- ⑦3T-MRI による脳腫瘍の画像診断 市川智継、伊達 勲 (2,4 番目、他 2 名) 脳神経外科速報 17(3): 328-339, 2007 査読有
- ⑧言語野近傍脳腫瘍摘出時の覚醒下言語野マッピング—周術期の神経心理学的評価と術中課題について—市川智継 (2 番目、他 4 名) 高次脳機能研究 27(2): 196-205, 2007 査読有
- ⑨小児のトルコ鞍部に発生した肉芽腫性病変の一例 神原啓和、市川智継、伊達 勲 (1, 2, 7 番目、他 4 名) 瀬戸内脳神経外科懇話会会誌 15: 20-24, 2007 査読有
- ⑩脳腫瘍幹細胞 (brain tumor stem cell) 神原啓和、市川智継、伊達 勲 脳神経外科速報 17(7): 832-838, 2007 査読有
- ⑪非定型奇形腫様 / ラブドイド腫 atypical teratoid / rhabdoid tumor (AT/PT) の 1 例 市川智継 (5 番目、他 6 名) 診断病理 24(1): 115-120, 2007 査読有
- ⑫脳疾患の代表的画像とそのとらえ方—画像診断方法と所見のポイント— 市川智継 BRAIN NURSING 23(11): 1087-1088, 2007 査読有
- ⑬脳疾患の代表的画像とそのとらえ方①脳血管障害 市川智継 BRAIN NURSING 23(11): 1089-1097, 2007 査読無
- ⑭脳疾患の代表的画像とそのとらえ方②脳腫瘍 市川智継 BRAIN NURSING 23(11): 1098-1104, 2007 査読無
- ⑮脳疾患の代表的画像とそのとらえ方③頭部外傷 市川智継 BRAIN NURSING 23(11): 1105-1107, 2007 査読無
- ⑯脳疾患の代表的画像とそのとらえ方④その他 市川智継 BRAIN NURSING 23(11): 1108-1109, 2007 査読無
- ⑰時間経過とともに画像上の変化を示す脳疾患 市川智継 BRAIN NURSING 23(11): 1110-1115, 2007 査読無
- ⑱実践クイズ! この画像を示す患者の疾患と症状は? 市川智継 BRAIN NURSING 23(11): 1116-1118, 2007 査読無

[学会発表] (計 48 件)

- ①第 66 回 (社) 日本脳神経外科学会中国四国支部学術集会: 下関, 2008. 12 術中モニタリングが有用であった脳幹出血の一例 黒住和彦、市川智継、伊達 勲
- ②第 15 回日本神経内視鏡学会: 東京, 2008. 11 当科の経蝶形骨洞頭微鏡下手術における神経内視鏡の役割 小野成紀、市川智継、伊達 勲
- ③第 15 回日本神経内視鏡学会: 東京, 2008. 11 神経内視鏡を用いて治療した脳室関連疾患 63 例の検討 小野成紀、黒住和彦、市川智継、伊達 勲
- ④第 26 回日本脳腫瘍学会: 松山, 2008. 11 高齢者中枢神経原発リンパ腫の治療方針—生命予後と機能的予後の改善を目指して— 市川智継、黒住和彦、伊達 勲
- ⑤第 26 回日本脳腫瘍学会: 松山, 2008. 11 乏突起膠腫成分を含む GBM の発生機序についての検討—当施設における症例から— 市川智継、黒住和彦、神原啓和、伊達 勲
- ⑥第 26 回日本脳腫瘍学会: 松山, 2008. 11 PTD-DRBD を用いた悪性脳腫瘍に対する新規 siRNA 導入法 黒住和彦、市川智継、伊達 勲

- ⑦第 26 回日本脳腫瘍学会: 松山, 2008. 11 新規グリオーマモデルを用いた浸潤と血管新生に関する組織学的および分子生物学的検討 市川智継、黒住和彦、神原啓和、伊達 勲
- ⑧第 26 回日本脳腫瘍学会: 松山, 2008. 11 脳腫瘍に対する腫瘍溶解性ウイルス療法における腫瘍微小環境変化の検討 黒住和彦、市川智継、伊達 勲
- ⑨第 26 回日本脳腫瘍学会: 松山, 2008. 11 I 型インターフェロン阻害によるウイルスベクター初期感染効率の改善 神原啓和、黒住和彦、市川智継、伊達 勲
- ⑩第 26 回日本脳腫瘍学会: 松山, 2008. 11 Astrocytoma の悪性度診断—画像所見を中心に— 市川智継、伊達 勲
- ⑪第 12 回東部放射線研究会: 福山, 2008. 11 基底核出血症例に対するリアルタイム CT 透視ガイド下血腫ドレナージ術の経験 市川智継
- ⑫第 67 回社団法人日本脳神経外科学会総会: 岩手, 2008. 10 Glioblastoma with oligodendroglioma components の発生機序についての検討—当施設における症例の経験から— 市川智継、黒住和彦、神原啓和、伊達 勲
- ⑬社団法人日本脳神経外科学会第 67 回学術総会: 盛岡, 2008. 10 悪性グリオーマに対する腫瘍溶解性ウイルス療法における腫瘍 microenvironment 修飾による抗腫瘍効果の増強 黒住和彦、市川智継、神原啓和、伊達 勲
- ⑭第 13 回日本脳腫瘍の外科学会: 大阪, 2008. 10 頭頸部原発悪性腫瘍の頭蓋底浸潤例に対する拡大摘出術後の長期予後 小野成紀、市川智継、伊達 勲
- ⑮第 13 回日本脳腫瘍の外科学会: 大阪, 2008. 10 悪性グリオーマの画像診断およびその治療への応用—生命予後と機能的予後の改善を目指して— 市川智継、黒住和彦、伊達 勲
- ⑯第 13 回日本脳腫瘍の外科学会: 大阪, 2008. 10 錐体斜台部腫瘍に対するアプローチにおける顕微鏡と内視鏡での術野の比較—cadaver を用いて— 黒住和彦、市川智継、伊達 勲
- ⑰The 8th European Association For Neurooncology: Barcelona, 2008. 09 An immunohistochemical analysis of invasion and angiogenesis in human malignant glioma Ichikawa T, Kambara H, Date I
- ⑱The 8th European Association For Neurooncology: Barcelona, 2008. 09 Proteomics-based analysis of invasion-related proteins in malignant gliomas Ichikawa T, Kambara H, Date I
- ⑲第 22 回中国四国脳腫瘍研究会: 岡山, 2008. 09 小児期の頭部放射線治療により誘発された海綿状血管腫の 3 例 市川智継、黒住和彦、小野成紀、伊達 勲
- ⑳第 9 回日本分子脳神経外科学会: 京都, 2008. 08 悪性脳腫瘍に対するタンパク質導入システムを用いた新しい siRNA 導入法 黒住和彦、市川智継、伊達 勲
- ㉑第 9 回日本分子脳神経外科学会: 京都, 2008. 08 悪性グリオーマに対する腫瘍溶解性ウイルス療法における腫瘍微小環境修飾

による抗腫瘍効果の増強 黒住和彦、市川智継、神原啓和、伊達 勲

22第 20 回記念日本頭蓋底外科学会：東京，2008.07 当科におけるナビゲーション・顕微鏡・神経内視鏡を用いた軽蝶形骨洞手術の現状 小野成紀、神原啓和、市川智継、伊達 勲

23第 7 回岡山脳卒中研究会：岡山，2008.06 大学病院脳疾患救急における脳卒中の位置付け 市川智継、伊達 勲

24第 36 回日本小児神経外科学会：東京，2008.05 小児に対する最新機器を用いた開閉頭時のさまざまな工夫 小野成紀、市川智継、伊達 勲

25第 17 回脳神経外科手術と機器学会：長崎，2008.04 ナビゲーション下に定位的穿刺を可能にする Sure Trak 専用外筒の作製 市川智継、神原啓和、伊達 勲

26第 24 回スパズムシンポジウム：京都，2008.03 11R を用いた新しいタンパク質導入法—脳血管障害治療への効果的な新しい薬物導入システムの確立— 小野成紀、市川智継、伊達 勲

27第 1 回整容脳神経外科研究会：東京，2008.02 頭蓋底外科手術後の整容に関わる問題点—問題回避のための手術の工夫を中心— 小野成紀、市川智継、伊達 勲

28第 31 回日本脳神経 CI 学会総会：東京，2008.02 Astrocytoma grade 2 と 3 の悪性度診断—画像所見を中心— 市川智継、神原啓和、伊達 勲

29第 64 回（社）日本脳神経外科学会中国四国支部学術集会：松山，2007.12 Gemistocytic astrocytoma の一例 神原啓和、市川智継、伊達 勲

30第 25 回日本脳腫瘍学会：東京，2007.12 中枢神経原発リンパ腫に対するリツキシマブ維持療法 市川智継、神原啓和、伊達 勲

31第 25 回日本脳腫瘍学会：東京，2007.12 Glioblastoma with oligodendroglioma components の 3 例 神原啓和、市川智継、伊達 勲

32第 25 回日本脳腫瘍学会：東京，2007.12 遺伝子導入間葉系幹細胞によるラットグリオーマ治療効果の検討 市川智継、神原啓和、黒住和彦、伊達 勲

33第 25 回日本脳腫瘍学会：東京，2007.12 悪性グリオーマの浸潤と血管新生に関する免疫組織学的検討 1—臨床サンプルでの解析— 市川智継、神原啓和、伊達 勲

34第 25 回日本脳腫瘍学会：東京，2007.12 悪性グリオーマの浸潤と血管新生に関する免疫組織学的検討 2—浸潤性脳腫瘍動物モデル— 市川智継、神原啓和、伊達 勲

35第 25 回日本脳腫瘍学会：東京，2007.12 プロテオミクス解析を用いた悪性グリオーマの浸潤に関わるタンパクの同定 市川智継、神原啓和、伊達 勲

36第 25 回日本脳腫瘍学会：東京，2007.12 慢性関節リウマチに対する methotrexate 治療中に発生した lymphomatoid granulomatosis 神原啓和、市川智継

37第 25 回日本脳腫瘍学会：東京，2007.12 テロメラゼ RNA に対する 2-5A antisense 療法と放射線化学療法の併用 市川智継、伊達 勲

38World Federation of Neurosurgical Societies, 13th Interim Meeting, 12th Asian-Australasian Congress of Neurological Surgeons : Nagoya, 2007.11

Maintenance therapy using rituximab for primary central nervous system lymphoma Ichikawa T, Kambara H, Date I

39第 31 回日本高次脳機能障害学会総会：和歌山，2007.11 脳腫瘍の術中言語野マッピングの有用性—簡易コミュニケーションスケールによる機能的予後の検討— 市川智継

40第 31 回日本高次脳機能障害学会総会：和歌山，2007.11 脳腫瘍摘出における覚醒下言語野マッピング課題標準化に向けて—書字機能温存のための課題設定について— 市川智継

41第 12 回日本脳腫瘍の外科学会：神戸，2007.11 アーム型内視鏡システム EndoArm および超音波骨メス SONOPET 支援による脳腫瘍の手術—有効に使うためのセッティングの留意点— 伊達 勲、小野成紀、市川智継

42第 12 回日本脳腫瘍の外科学会：神戸，2007.11 脳腫瘍術前運動 functional MRI (fMRI) と術中運動野マッピングの比較検討 市川智継、神原啓和、伊達 勲

43第 66 回社団法人日本脳神経外科学会総会：東京，2007.10 術中言語野マッピングを行った悪性グリオーマの長期機能予後の検証 市川智継、神原啓和、伊達 勲

44第 66 回社団法人日本脳神経外科学会総会：東京，2007.10 悪性グリオーマの浸潤と血管新生に関する免疫組織学的検討 市川智継、神原啓和、伊達 勲

45第 66 回社団法人日本脳神経外科学会総会：東京，2007.10 遺伝子導入間葉系幹細胞によるラットグリオーマ治療効果の検討 市川智継、神原啓和、黒住和彦、伊達 勲

46第 66 回社団法人日本脳神経外科学会総会：東京，2007.10 悪性グリオーマの浸潤に関わるタンパクのプロテオミクス解析による同定 市川智継、神原啓和、伊達 勲

47第 66 回社団法人日本脳神経外科学会総会：東京，2007.10 悪性グリオーマに対する制限増殖型腫瘍溶解ウイルス (hTERT-Ad) の腫瘍殺傷効果の検討 市川智継、伊達 勲

48第 66 回社団法人日本脳神経外科学会総会：東京，2007.10 高齢者中枢神経原発悪性リンパ腫 (PCNSL) に対する大量メトトレキサート療法とその有用性 神原啓和、市川智継、伊達 勲

6. 研究組織

(1) 研究代表者

市川 智継 (ICHIKAWA TOMOTSUGU)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：10362964

(2) 研究分担者

黒住 和彦 (KUROZUMI KAZUHIKO)
岡山大学・医学部・歯学部附属病院・助教
研究者番号：20509608

(3) 連携研究者

伊達 勲 (DATE ISAO)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：70236785

小野 成紀 (ONO SHIGEKI)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：40335625

神原 啓和 (KANBARA HIROKAZU)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：40420484