

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17931

研究課題名(和文) Olig2発現前駆細胞をターゲットにしたびまん性橋膠腫モデルに対する遺伝子治療

研究課題名(英文) Gene therapy for a novel diffuse intrinsic pontine glioma model initiated in Olig2-expressing progenitors

研究代表者

島津 洋介 (Shimazu, Yosuke)

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：90854084

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：悪性グリオーマ細胞株を用いて脳幹に定位的に注入したマウス脳腫瘍モデルの作成を行った。Ad-REICの毒性試験に関しては、ヌードマウス(Balbc nu/nu)や免疫正常マウス(C57BL6)の脳幹に、段階的にウイルス量を上げてAd-REICを投与し、毒性がないことを確認した。Ad-SGE-REICを用いた実験に関しては、当研究室でAd-SGE-REICとbevacizumabの併用に関する基礎実験を行い、その結果を論文にして、publishされた。また、研究代表者が米国で行っていたOlig2発現前駆細胞をターゲットにしたびまん性橋膠腫モデルに関する研究結果を論文にして、publishされた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞特異的遺伝子導入システムであるRCAS/Tv-aシステムを用いた動物モデルは、発生機序など真のヒトびまん性橋膠腫(DIPG)に近い性質を有している。RCAS/Tv-aシステムで作成したマウスモデルでは、免疫能が正常であることも特徴の一つである。一方、Ad-REICを用いた遺伝子治療は、悪性神経膠腫に対して臨床試験が開始されたばかりで、将来性がある治療である。本研究は、細胞特異的遺伝子導入システムにより作成されたマウスDIPGモデルを用いることでさらにヒトDIPGの理解を深め、Ad-SGE-REICに関する基礎研究の成果は、今後の臨床応用に生かされると考えている。

研究成果の概要(英文)：We injected malignant glioma cell lines stereotactically into the brainstem to generate a mouse brain tumor model using U87 EGFR, a human malignant glioma cell line, and GL261, a mouse malignant glioma cell line. Regarding the Ad-REIC toxicity test, Ad-REIC was administered to the brainstem of immunodeficient mice (Balbc nu/nu) and immunocompetent mice (C57BL6). The dose of virus was initially  $2.0 \times 10^6$  pfu, then increased to  $2.0 \times 10^7$  pfu, and the mice were observed for 1 week. No obvious changes were observed in mice and these doses were considered non-toxic. Regarding experiments using Ad-SGE-REIC, we conducted basic experiments on the combination of Ad-SGE-REIC and bevacizumab in our laboratory, and a paper on those results were published. In addition, a paper on research related to a diffuse pontine glioma model initiated in Olig2-expressing progenitors, which was conducted by the primary researcher in the United States, was published.

研究分野：脳腫瘍

キーワード：Ad-SGE-REIC びまん性橋膠腫モデル

## 1. 研究開始当初の背景

びまん性橋膠腫 (Diffuse intrinsic pontine glioma: DIPG) は、主に小児の橋に発生し、小児脳腫瘍の中で約 10-15% (日本全体でも罹患数は約 100 例/年) と極めて稀で、治療困難な腫瘍である。現在標準治療は放射線治療のみで、診断からの生存期間中央値は約 9 か月と大変予後不良であり、新規治療の開発が強く望まれている。一方、癌抑制遺伝子 REIC/Dkk-3 (Reduced expression in immortalized cells/Dickkopf-3) は、あらゆる悪性腫瘍で発現が低下しており、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルス (Ad-REIC) が岡山大学で開発され、アデノウイルスを介した REIC/Dkk-3 遺伝子の強制発現による抗腫瘍効果が示され、前立腺がん、悪性中皮腫に対して臨床試験が行われている。岡山大学脳神経外科ではマウス悪性神経膠腫モデルに対する Ad-REIC の効果を示し (Oka et al., 2016; Shimazu et al., 2015)、2019 年から再発性悪性神経膠腫患者に対する臨床第 I / II a 相試験を開始した。そこで、発がんに関与するといわれる Platelet-derived growth factor-B (PDGF-B) と DIPG に高率に認められるヒストン変異である H3. 3K27M の強制発現と癌抑制遺伝子 p53 欠失で誘導された DIPG マウスモデルに対して、Ad-REIC を腫瘍内投与することで生存期間が延長するかどうかを確かめることを本研究の目的とした。現在 Ad-REIC の臨床試験対象は、成人悪性神経膠腫に限られているが、この研究により効果を示し、適応を小児脳腫瘍にも拡大したいと考えた。

研究代表者が所属していた米国ノースウエスタン大学小児科にあった Becher 研究室では、細胞特異的遺伝子導入システムである RCAS/Tv-a (replication-competent avian sarcoma-leukosis virus long terminal repeat with splice acceptor/tumor virus a) システムを用いた DIPG マウスモデルを樹立し、遺伝子学的解析や治療実験などが行われてきた。RCAS/Tv-a システムでは、遺伝子改変によってある特定の細胞にのみ Tv-a 受容体 (Tv-a 受容体は RCAS ウイルスが感染するために必要である) が発現したマウスを用いて、RCAS ウイルスに組み込まれた遺伝子を導入するものである。従来の DIPG モデルでは、Nestin Tv-a;p53<sup>fl/fl</sup> 遺伝子改変マウスを用い (Nestin は神経幹細胞に高発現し、悪性神経膠腫でも高確率に陽性となる; p53<sup>fl/fl</sup> とはホモ接合型で p53 を cre リコンビナーゼ標的配列である loxP で挟んだもの)、Nestin プロモーターの制御下に Tv-a 受容体を発現させ、RCAS-PDGF-B, RCAS-H3. 3K27M, RCAS-cre (PDGF-B, H3. 3K27M, cre 遺伝子がそれぞれ RCAS ウイルスに組み込まれたもの) が Nestin 発現細胞に感染することで、それらの遺伝子が導入され、PDGF-B, H3. 3K27M が強制発現し、Cre/loxP システム (Cre リコンビナーゼが loxP で挟まれた DNA 配列を欠失させる) により p53 が欠失した腫瘍をもつものであった (Cordero et al., 2017)。ところが、橋の発達に関する分析や DIPG 細胞によるシングルセル RNA シークエンシングを用いた最近の研究によると、DIPG の起源としてオリゴデンドロサイト前駆細胞が有力視されている (Filbin et al., 2018)。

本研究の代表者は、米国ノースウエスタン大学小児科にあった Becher 研究室において Olig2-tva-cre;p53<sup>fl/fl</sup> マウスを用い、Olig2 発現細胞に RCAS-PDGF-B, RCAS-H3. 3K27M を感染させることで PDGF-B, H3. 3K27M が強制発現し、p53 が欠失した DIPG マウスモデルを新たに樹立した。一方で、我々の研究室ではこれまでマウス悪性神経膠腫モデルに対する Ad-CAG-REIC (CAG conventional adenoviral vector: 第一世代アデノウイルスベクター)、Ad-SGE-REIC (SGE super gene expression: 第二世代アデノウイルスベクター) の効果を示し (Oka et al., 2016; Shimazu et al., 2015)、2019 年から再発性悪性神経膠腫患者に対する臨床第 I / II a 相試験を開始した。そのため DIPG においても Ad-REIC の効果を見込むことができると考え、本研究を

計画するに至った。

DIPG に関する基礎研究は世界中で行われており、様々な動物モデルが利用されているが、その中でもヒト DIPG から得られた腫瘍幹細胞をマウス脳に移植する xenograft model を用いる施設が多い(Katagi et al., 2019)。それらのモデルと比較して、細胞特異的遺伝子導入システムである RCAS/Tv-a システムを用いた動物モデルは発生機序など真のヒト DIPG に近い性質を有している。さらに、免疫不全マウスを用いる xenograft model と比較して、RCAS/Tv-a システムで作成したマウスモデルでは免疫能が正常であることも特徴の一つである。一方、Ad-REIC を用いた遺伝子治療は悪性神経膠腫に対して臨床試験が開始されたばかりで、将来性がある治療である。本研究は、細胞特異的遺伝子導入システムにより作成されたマウス DIPG モデルに対して先進的な遺伝子治療の効果を確かめるという点において、斬新で価値があるものと考えた。

## 2. 研究の目的

我々は、PDGF-BとH3. 3K27Mの強制発現とp53欠失で誘導されたDIPGマウスモデルに対して、Ad-REICを腫瘍内投与することで生存期間が延長すると考えており、それを確かめることを本研究の目的とした。DIPGに関する基礎研究は世界中で行われており、様々な動物モデルが利用されているが、その中でもRCAS/Tv-aシステムを用いた動物モデルは発生機序など真のヒトDIPGに近い性質を有している。さらに今回用いたマウスモデルは、Olig2発現前駆細胞をターゲットにしており、従来のNestin発現細胞をターゲットにしたモデルよりも腫瘍発生の観点からさらに真のヒトDIPGに近づいたと考えられ、独自性がある。一方、本研究でのアデノウイルスを用いた遺伝子治療は悪性神経膠腫に対して臨床試験が開始されたばかりで、将来性がある治療である。本研究は、細胞特異的遺伝子導入システムにより作成されたマウスDIPGモデルに対して先進的な遺伝子治療の効果を確かめるという点において、創造性があるものと考えた。

## 3. 研究の方法

Olig2-tva-cre;p53<sup>fl/fl</sup> マウス脳幹に RCAS-PDGF-B, RCAS-H3. 3K27M を注入し、発生した腫瘍に対する Ad-REIC の治療効果について以下を計画した

- 1) Ad-REICによるコントロールと比較しての生存期間延長効果
- 2) Ad-REICのin vivoでのコントロールと比較しての抗腫瘍効果
- 3) Ad-REICのin vivoでのコントロールと比較しての免疫応答
- 4) Ad-REICによるコントロールと比較しての遺伝子学的変化
- 5) Ad-REICによるin vivoでのコントロールと比較してのタンパク発現
- 6) マウス脳腫瘍幹細胞を用いた、Ad-REICによるin vitroでのコントロールと比較しての細胞増殖抑制効果

実際の実験方法として、以下を計画した

- 1) Ad-REICの毒性試験：Olig2-tva-cre;p53<sup>fl/fl</sup>マウス脳幹にAd-REICを投与する。ウイルス投与量は最初 $2.0 \times 10^7$  pfu (plaque-forming units) を予定し、ウイルス量は順次10倍ずつ増量していき、細胞毒性を評価する。それに基づき至適投与量を設定した後、Ad-REICとコントロールの2群に分け、生存期間を観察する。
- 2) 生存期間延長効果の検討：DF-1細胞（トリ線維芽細胞）にRCASウイルスを感染・増殖させる。生後3-5日のOlig2-tva-cre;p53<sup>fl/fl</sup>マウス脳幹にRCAS-PDGF-BとRCAS-H3. 3K27MをDF-1細胞とともに注入する。IVIS (In vivo imaging system) を用いて、アデノウイルスで治療す

る前に腫瘍が形成されていることを確認する。離乳後IVISを用いて、週に一度腫瘍のサイズを評価する。IVISにより腫瘍形成が確認できた後、マウスを無作為に2組のグループに分け、片方のグループにAd-REICを腫瘍内投与し、もう片方のグループにAd-LacZ（コントロール）を投与する。我々は、Ad-REICとAd-LacZの単回投与を行い、治療後1週間に1度の画像評価を予定している。マウスは毎日モニタリングし、我々の研究室で設定して倫理委員会で承認されたエンドポイント（傾眠、頭部拡大、失調、25%以上の体重減少）に達したところで安楽死させる。それぞれのグループの全生存期間はLog rankテストを用いて比較する。

- 3) 組織学的検討：アデノウイルスで治療した腫瘍組織をホルマリン固定する。H&E (Hematoxylin and eosin) 染色を行い、組織学的特徴を観察する。細胞増殖マーカーであるKi-67の免疫組織化学染色を用いて、細胞増殖能を観察する。TUNEL (TdT-mediated dUTP Nick End Labeling) 染色を用いて、アポトーシス細胞を評価する。T細胞などの免疫細胞に対する免疫染色を行い、ホストの免疫能が賦活化されたかどうかを確かめる。
- 4) 遺伝子学的変化の検討：アデノウイルスで治療した腫瘍組織を凍結保存しておく。RNAシーケンシングなどを行い治療群とコントロール群で発現が異なる遺伝子を同定する。
- 5) ウエスタンブロットによるタンパク発現の検討：Ad-REICで治療した腫瘍組織を用いて、REIC/Dkk-3の発現が上昇したことを確かめる。Wntシグナル伝達経路やcaspaseを中心としたアポトーシス経路にかかわるタンパク発現の変化を評価する。
- 6) マウス脳腫瘍幹細胞を用いた細胞増殖能抑制効果の検討：Olig2-tva-cre;p53<sup>f1/f1</sup>マウスの脳幹にRCAS-PDGF-BとRCAS-H3. 3K27Mを注入し、得られた腫瘍から分離した細胞を無血清培地でsphere培養する。その細胞を用いて、Ad-REICあるいはコントロールで処理し、BrdU (Bromodeoxyuridine) アッセイなどを用いて増殖能の差を観察する。

#### 4. 研究成果

当初RCAS/Tv-aシステムを用いた脳腫瘍モデル作成を試みていたが、マウスの飼育環境、繁殖の問題があり、結局その脳腫瘍モデルを作成できなかった。代わりに、悪性グリオーマ細胞株を用いて脳幹に定位的に注入したマウス脳腫瘍モデルの作成を行った。具体的には、当研究室では、ヌードマウス (Balbc nu/nu) にヒト悪性グリオーマ細胞株であるU87 ΔEGFRをテント上脳に移植したモデルや免疫正常マウス (C57BL6) にGL261マウス悪性グリオーマ細胞株をテント上脳に移植したモデルを用いていたが、それらのマウスや悪性グリオーマ細胞株を用いて脳幹に定位的に注入したマウス脳腫瘍モデル作成を行った。Ad-REICの毒性試験に関しては、ヌードマウス (Balbc nu/nu) や免疫正常マウス (C57BL6) の脳幹にAd-REICを投与した。ウイルス投与量は最初 $2.0 \times 10^7$  pfu、次にウイルス量を $2.0 \times 10^8$  pfuに増量し、マウスの状態を1週間観察。マウスに明らかな変化を認めず、これらの量では毒性はないものと考えられた。その後で生存期間延長効果の検討や組織学的検討を進めていく予定であったが、研究責任者の所属が変更になったり、COVID-19の流行があったりしたため、計画通りに実験を進めていくことができなかった。Ad-SGE-REICを用いた実験に関しては、当研究室でAd-SGE-REICとbevacizumabの併用に関する基礎実験を行い、その結果を論文にして、publishされた。具体的には、Ad-SGE-REICとbevacizumabの併用により、invasion assayで浸潤細胞数を有意に減少させ、グリオーマ幹細胞に対してはsphere形成能を有意に減少させた。ウエスタンブロットにおいては、bevacizumabとAd-SGE-REICの併用により、小胞体ストレスマーカーの発現が増加し、β-cateninタンパク質の減少が見られた。また、アポトーシスマーカーの発現も併用療法を行った細胞で増加していた。悪性神経膠腫マウスモデルを使用したin vivo実験では、併用療法群で全生存期間が延長さ

れた。腫瘍組織を免疫染色で詳細に検討すると、腫瘍血管の数、および浸潤細胞の数が、単独療法と比較して併用療法で有意に減少していることがわかった。これらの結果から、Ad-SGE-REICとbevacizumabの併用療法は、腫瘍の血管新生と浸潤を抑制することにより抗腫瘍効果を発揮することが示唆された。また、研究代表者が米国で行っていたOlig2発現前駆細胞をターゲットにしたびまん性橋膠腫モデルに関する研究結果を論文にして、publishされた。具体的には、Olig2-tva-cre;p53<sup>f1/f1</sup>マウスではH3.3 K27M腫瘍とH3.3野生型腫瘍では生存期間、Ki-67陽性率には有意な差がなかった。一方でNestin Tv-a;p53<sup>f1/f1</sup>マウスでは、H3.3K27M腫瘍はH3.3野生型腫瘍より有意に生存期間は短縮し、Ki-67陽性率は有意に増加した。免疫組織化学による腫瘍組織の検討では、いずれのマウス種においてもH3.3 K27M腫瘍はH3.3野生型腫瘍より有意にH3K27トリメチル化細胞が減少していた。また、Olig2-tva-cre;p53<sup>f1/f1</sup>マウスモデルではH3.3K27M腫瘍でepithelial-mesenchymal-transitionに関わる遺伝子発現が亢進しており、Nestin Tv-a;p53<sup>f1/f1</sup>マウスモデルではoligodendrocyteへの分化に関わる遺伝子の発現が上昇していた。これらの結果からH3.3K27Mによる腫瘍形成能はcell-of-originに依存しており、Nestin陽性細胞におけるH3.3K27M変異の方が、Olig2陽性細胞よりもoncogenicであると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hattori Yasuhiko, Kurozumi Kazuhiko, Otani Yoshihiro, Uneda Atsuhito, Tsuboi Nobushige, Makino Keigo, Hirano Shuichiro, Fujii Kentaro, Tomita Yusuke, Oka Tetsuo, Matsumoto Yuji, Shimazu Yosuke, Michiue Hiroyuki, Kumon Hiromi, Date Isao	4. 巻 17
2. 論文標題 Combination of Ad-SGE-REIC and bevacizumab modulates glioma progression by suppressing tumor invasion and angiogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0273242	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 Tomita Yusuke, Shimazu Yosuke, Somasundaram Agila, Tanaka Yoshihiro, Takata Nozomu, Ishi Yukitomo, Gadd Samantha, Hashizume Rintaro, Angione Angelo, Pinerio Gonzalo, Hambardzumyan Dolores, Brat Daniel J., Hoeman Christine M., Becher Oren J.	4. 巻 70
2. 論文標題 A novel mouse model of diffuse midline glioma initiated in neonatal oligodendrocyte progenitor cells highlights cell-of-origin dependent effects of H3K27M	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 1681 ~ 1698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/glia.24189	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

1. 著者名 Tsuboi N, Ishida J, Shimazu Y, Edaki H, Uneda A, Otani Y, Fujii K, Kurozumi K, Ennishi D, Yanai H, Date I	4. 巻 76(4)
2. 論文標題 Genomic profiling of a case of glioneuronal tumor with neuropil-like islands	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Medica Okayama	6. 最初と最後の頁 473-477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18926/AMO/63907.	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 Tomita Yusuke, Kimata Yoshihiro, Kurozumi Kazuhiko, Date Isao, Shimazu Yosuke, Kawakami Masato, Matsumoto Hiroshi, Fujii Kentaro, Kameda Masahiro, Yasuhara Takao, Suruga Yasuki, Ota Tomoyuki	4. 巻 75
2. 論文標題 Pyogenic Ventriculitis After Anterior Skull Base Surgery Treated With Endoscopic Ventricular Irrigation And Reconstruction Using a Vascularized Flap	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Medica Okayama	6. 最初と最後の頁 243 ~ 248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18926/AMO/61908	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 Yusuke Tomita, Yosuke Shimazu, Agila Somasundaram, Yoshihiro Tanaka, Nozomu Takata, Yukitomo Ishi, Samantha Gadd, Rintaro Hashizume, Angelo Angione, Gonzalo Pinero, Dolores Hambardzumyan, Daniel J. Brat, Christine M. Hoeman, Oren J. Becher	4. 巻 in press
2. 論文標題 A Novel Mouse Model of Diffuse Midline Glioma Initiated in Neonatal Oligodendrocyte Progenitor Cells Highlights Cell-of-origin Dependent Effects of H3K27M	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/glia.24189	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 Uneda Atsuhito, Kurozumi Kazuhiko, Fujimura Atsushi, Fujii Kentaro, Ishida Joji, Shimazu Yosuke, Otani Yoshihiro, Tomita Yusuke, Hattori Yasuhiko, Matsumoto Yuji, Tsuboi Nobushige, Makino Keigo, Hirano Shuichiro, Kamiya Atsunori, Date Isao	4. 巻 9
2. 論文標題 Differentiated glioblastoma cells accelerate tumor progression by shaping the tumor microenvironment via CCN1-mediated macrophage infiltration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	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) 10.1186/s40478-021-01124-7	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 Hiramatsu M., Sugiu K., Hishikawa T., Haruma J., Takahashi Y., Murai S., Nishi K., Yamaoka Y., Shimazu Y., Fujii K., Kameda M., Kurozumi K., Date I.	4. 巻 41
2. 論文標題 Detailed Arterial Anatomy and Its Anastomoses of the Sphenoid Ridge and Olfactory Groove Meningiomas with Special Reference to the Recurrent Branches from the Ophthalmic Artery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 2082 ~ 2087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A6790	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 Tomita Yusuke, Kurozumi Kazuhiko, Fujii Kentaro, Shimazu Yosuke, Date Isao	4. 巻 9
2. 論文標題 Neurosurgery for brain metastasis from breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Cancer Research	6. 最初と最後の頁 5063 ~ 5076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tcr.2020.03.68	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 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 島津洋介、中嶋裕之、半田 明、津野和幸、佐藤健吾、吉岡純二、土井章弘
2. 発表標題 錐体斜台部髄膜腫の1手術例
3. 学会等名 第35回 中国地方脳神経外科手術研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島津洋介、半田 明、津野和幸、佐藤健吾、中嶋裕之、吉岡純二、土井章弘
2. 発表標題 当院における悪性グリオーマ診療
3. 学会等名 第25回 日本臨床脳神経外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島津洋介、中嶋裕之、半田 明、津野和幸、佐藤健吾、吉岡純二、土井章弘
2. 発表標題 メッケル腔epidermoid cystの1例
3. 学会等名 第94回 日本脳神経外科学会中国四国支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡崎洋介、佐々木達也、島津洋介、牟礼英生、細本 翔、皮居巧嗣、佐々田晋、安原隆雄、吉岡純二、土井章弘、伊達 勲
2. 発表標題 本態性振戦に対するMRガイド下集束超音波治療 照射部位とdentato-rubro thalamic tractの関係
3. 学会等名 (一社)日本脳神経外科学会第81回学術総会（現地・Web併催）
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 岡崎洋介、佐々木達也、島津洋介、牟礼英生、細本 翔、谷本 駿、皮居巧嗣、佐々田晋、安原隆雄、高尾聡一郎、吉岡純二、土井章弘、伊達 勲
2. 発表標題 本態性振戦に対するMRガイド下集束超音波治療 dentato-rubro thalamic tractについての検討 (シンポジウム)
3. 学会等名 第62回日本定位・機能神経外科学会(現地・Web併催)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 島津洋介、中嶋裕之、河田幸波、津野和幸、佐藤健吾、吉岡純二、土井章弘
2. 発表標題 2回の開頭術で根治を得た巨大血栓化椎骨動脈瘤の1例
3. 学会等名 第34回中国地方脳神経外科手術研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坪井伸成、島津洋介、枝木久典、石田穰治、藤井謙太郎、黒住和彦、柳井広之、伊達 勲
2. 発表標題 診断に難渋したglioneuronal tumor with neuropil-like islandの1例
3. 学会等名 第39回日本脳腫瘍病理学会(Web開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井謙太郎、島津洋介、石田穰治、大谷理浩、畝田篤仁、坪井伸成、牧野圭悟、平野秀一郎、劔持直也、駿河和城、伊達 勲
2. 発表標題 当院での脳腫瘍におけるがんゲノム医療についての検討
3. 学会等名 (一社)日本脳神経外科学会第80回学術総会(現地・Web併催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平野秀一郎、畝田篤仁、藤井謙太郎、石田穰治、大谷理浩、坪井伸成、牧野圭悟、駿河和城、劔持直也、津野和幸、島津洋介、伊達 勲
2. 発表標題 サイバーナイフによる寡分割定位放射線治療を行なった再発高悪性度神経膠腫における予後因子の検討
3. 学会等名 (一社)日本脳神経外科学会第80回学術総会(現地・Web併催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 劔持直也、藤井謙太郎、駿河和城、平野秀一郎、牧野圭悟、坪井伸成、畝田篤仁、大谷理浩、石田穰治、島津洋介、伊達 勲
2. 発表標題 当院における高齢者悪性グリオーマ患者に対する集学的治療と予後の検討
3. 学会等名 (一社)日本脳神経外科学会第80回学術総会(現地・Web併催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石田穰治、藤井謙太郎、島津洋介、大谷理浩、畝田篤仁、劔持直也、伊達 勲
2. 発表標題 ラトケ嚢胞手術に対する合併症、再発を減少させるための課題 自験例からの考察
3. 学会等名 第28回一般社団法人日本神経内視鏡学会(現地・Web併催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井謙太郎、島津洋介、石田穰治、大谷理浩、畝田篤仁、坪井伸成、牧野圭悟、平野秀一郎、劔持直也、駿河和城、黒住和彦、伊達 勲
2. 発表標題 当院での脳腫瘍におけるがん遺伝子パネル検査についての検討
3. 学会等名 第39回日本脳腫瘍学会学術集会(現地・Web併催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平野秀一郎、畝田篤仁、津野和幸、島津洋介、藤井謙太郎、石田穰治、大谷理浩、坪井伸成、牧野圭悟、劔持直也、駿河和城、伊達 勲
2. 発表標題 CyberKnifeでの定位放射線治療を施行した再発高悪性度神経膠腫における予後因子の検討（シンポジウム）
3. 学会等名 第39回日本脳腫瘍学会学術集会（現地・Web併催）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 劔持直也、藤井謙太郎、駿河和城、平野秀一郎、牧野圭悟、坪井伸成、畝田篤仁、大谷理浩、石田穰治、島津洋介、伊達 勲
2. 発表標題 高齢者high grade glioma患者に対する集学的治療の検討
3. 学会等名 第39回日本脳腫瘍学会学術集会（現地・Web併催）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 細本 翔、佐々木達也、島津洋介、牟礼英生、岡崎洋介、皮居巧嗣、佐々田晋、安原隆雄、吉岡純二、土井章弘、伊達 勲
2. 発表標題 本態性振戦に対するMRガイド集束超音波治療の初期経験
3. 学会等名 第61回日本定位・機能神経外科学会（現地・Web併催）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島津洋介
2. 発表標題 当院でのNovoTTF-100A（オプチューン）治療における整容面に配慮した多職種間の連携
3. 学会等名 第29回脳神経外科手術と機器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島津洋介
2. 発表標題 当院でがん遺伝子パネル検査を実施した悪性神経膠腫患者の検討
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 島津洋介
2. 発表標題 2回の開頭術で根治を得た巨大血栓化椎骨動脈瘤の1例
3. 学会等名 第91回日本脳神経外科学会中国四国支部学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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

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