

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 21 日現在

機関番号：82504

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：平成 21 年度～平成 23 年

課題番号：21591886

研究課題名（和文） 神経膠芽腫の化学療法耐性因子の同定と、
その発現を基にしたテーラーメイド治療の構築研究課題名（英文） Identification of chemo-resistant factors in glioblastomas,
and construction of tailor-made treatment based upon these factors.

研究代表者

井内 俊彦（UCHI TOSHIHIKO）

千葉県がんセンター・脳神経外科・部長

研究者番号：80370881

研究成果の概要（和文）：神経膠芽腫に対する MGMT メチル化による個別治療は、放射線脳障害の抑制に一定の効果を示した。MGMT メチル化例で特異的に発現量に変化している遺伝子を抽出したが、化学療法感受性との関連を示す遺伝子の特定には至らなかった。

研究成果の概要（英文）：Tailor-made treatment against glioblastomas owing to the methylation status of MGMT contributed to prevent radiation-injury after high-dose radiation. We extracted some genes whose expression level was significantly different between MGMT-methylated and -unmethylated tumors but could not find the correlation between the expression levels of these genes and chemo-resistant character of tumors.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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

キーワード：脳腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

神経膠芽腫は、原発性脳腫瘍で最も頻度が高く、最も悪性度が高い。最近、大規模前向き試験でテモゾロミド(TMZ)の科学的有効性が証明された。TMZ はアルキル化剤であり、DNA 修復遺伝子である MGMT により、その効果が減弱される可能性が指摘されている。さらに、MGMT の発現は、この遺伝子のプロモーター領域のメチル化の有無によって規定されており、メチル化を認める細胞では MGMT の発現が抑制されている。EORTC/NCIC の共同臨床研究では、MGMT のプロモーター領域のメチル化例では TMZ の効果が確認されたものの、非メチル化例ではその効果が低かった。

この様に MGMT のメチル化の有無により TMZ の有効性が異なり、罹患患者の予後も異なれば、その各々において治療法の変更が求められる。すなわち、TMZ の効果が期待できない症例では、放射線治療など他の治療法を強化する必要があるが、TMZ の効果が期待できる症例では治療を強化することによる長期的リスクと効果とのバランスを考慮することが求められている。

2. 研究の目的

MGMT メチル化の有無により TMZ の効果を予測し、TMZ の効果が期待できない症例においては大量照射を、TMZ の効果が期待できる症例では照射線量を抑制することで、罹患患者の生命予後と機能予後の両立

を目指すことが、本研究の主たる目的である。一方、臨床の場では MGMT だけで TMZ の効果を説明できない症例も存在する。そこで、MGMT 以外の TMZ 耐性因子の検索を併せて行った。

3. 研究の方法

千葉県がんセンターで摘出術を施行した神経膠腫 224 例を対象とした。

(1)形態病理診断の決定

2名の病理専門医により、WHO 分類に準拠して形態病理学的に症例を分類した。

(2)DNA の抽出

摘出後直ちに凍結し、-80 度で保存された凍結組織標本から QIAGEN の DNA 抽出キットを用いて DNA の抽出を行った。

また、末梢血リンパ球から DNA を抽出し正常 DNA として用いた。抽出した DNA は 2 μ /ml に希釈した。

(3)RNA の抽出と cDNA の作成

(2)と同様の凍結組織標本から QIAGEN の RNA 抽出キットを用いて RNA を抽出した。

抽出した RNA 10 μ g を鋳型に、オリゴ dT プライマーを用いた逆転写反応により [α -3 5 S]dCTP で標識したプローブを作製した。

(4)MGMT メチル化の検証

腫瘍細胞のゲノム DNA を BamHI で消化することで断片化した後、フェノール処理、エタノール沈殿により精製した。DNA (1 μ g) に、終濃度 0.3N NaOH を添加し、37 度で 20 分間インキュベートし DNA を変性させた。変成させた DNA に約 8.4M の重硫酸溶液を加え、70 度で 60 分間インキュベートし、重硫酸処理を行った。重硫酸処理を行った DNA はマグネティックビーズを用いて吸着精製し、水で溶出した。これに等量の 0.2N NaOH を加え、90 度で 30 分間インキュベートし、脱スルホン酸処理を行った。

非メチル化反応プライマー・メチル化反応のプライマーを用いて PCR 法による遺伝子増幅を行い、PCR 産物を、3.5%アガロースゲルで泳動し、バンドの位置を確認してメチル化の有無を評価した。

(5)1p/19q 共欠失の同定

染色体診断分類として 1p/19q 共欠失の有無の検索を行った。LOH 検索は、micro-satellite marker 法を用い、1p・19q における下記 polymorphic marker (1p: 12 カ所、19q: 4 カ所)を用いて解析を行った。
1p: p73, D1S548, D1S450, D1S483, D1S2843, D1S458, D1S1676, D1S247, D1S2676, D1S2783, D1S496, MYCL1

19q: D19S601, D19S867, D19S412, D19S408

各症例、各 locus において、LOH の有無を検証し、1p・19q 全ての locus において LOH を認めたものを 1p/19q 共欠失と定義した。

(6)MGMT 以外の TMZ 耐性因子候補遺伝子検索

①網羅的遺伝子発現解析

悪性星状膠細胞腫 45 例 (退形成星状膠細胞腫 5 例、神経膠芽腫 40 例)において、当研究所で独自に開発した cDNA array chip である NH13000EXP を用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。このチップには、神経芽腫由来の約 1 万 3000 個の遺伝子がプロットされている。(3)で作成された標識 cDNA を NH13000EXP に 20mM DTT 存在かで 60 度にて一晚ハイブリダイゼーションさせ、イメージングプレートに 3 日間露光させた後、イメージアナライザーで放射活性を測定し、遺伝子発現量の指標とした。

②MGMT メチル化/非メチル化例で発現量の異なる遺伝子の抽出

MGMT メチル化群と非メチル化群における遺伝子発現量の違いを、(6)①で解析した各遺伝子について検証。メチル化の有無により有為に発現量の異なる遺伝子を抽出した。

③初回手術時と TMZ 治療後再発時における候補遺伝子発現の差の検証

(6)②で抽出した遺伝子について、初回手術時および TMZ 治療後再発時の摘出標本がペアで保存されていた症例を対象に、その発現量を real time PCR 法で解析し比較した。

(7)MGMT メチル化により線量変更を行う IMRT を用いた少分割照射の前向き解析

①症例選択

組織学的に悪性星状膠細胞腫と診断・1p/19q 共欠失なし・MRI にて造影病変として描出・髄液播種なし、の 4 条件を満たす症例で、個別同意が得られた症例を対象とした

全例で、放射線治療に先立ち外科的摘出を行った。外科的摘出度は、術前および術後 MRI における体積から計算し、(95%以上摘出を全摘出とした。

②照射範囲設定

全例で、3 層の Planning Target Volume (PTV) を用いた治療計画を作成した。造影される病変および摘出腔を Gross Target Volume (GTV) とし、PTV は次の通り設定した。
PTV-1: GTV+5mm・PTV-2: PTV-1 の周囲 15mm・PTV-3: FLAIR high 領域

③MGMT メチル化と照射計画線量

照射は全例 8 分割照射とし、各 PTV に対する総照射線量を下記のごとく設定した。

PTV-1: 68.0Gy (MGMT 非メチル化例)

48.0Gy (MGMT メチル化例)

PTV-2: 40.0Gy

PTV-3: 32.0Gy

④併用療法

全例で、TMZ を用いた全身化学療法を併用した。TMZ は Stupp の regimen に従い、腫瘍再発または 12kurr まで継続した。

⑤再発の定義

治療後、1~2ヶ月毎に造影 MRI を施行。新たな造影病変の出現または、残存造影病変の増大を認めた場合、ステロイドを投与。ス

テロイド療法が奏効しなかったものを再発と定義。また、ステロイドの奏効の有無に関わらず、メチオニン(Met)PETで、対側正常皮質に比較して2倍以上のメチオニン集積を認めた病変は再発と定義した。再発は、その発生部位により、下記のごとく3つに分類した。局所再発：再発が初発部位と連続して出現
遠隔再発：再発部位と初発部位との連続性無く、かつ髄液腔に接していない場合
髄液播種：再発部位と初発部位との連続性が無く、かつ髄液腔に接している場合

⑥放射線脳障害の定義

放射線脳障害として、放射線壊死および白質障害を評価対象とした。

放射線壊死は、新たな造影病変が出現したものの、ステロイド療法により縮小を認めたもの、またはMetPETで、対側正常脳皮質に比較して2倍未満のMet集積しか認めなかったものと定義した。

白質障害は、National Cancer InstituteのCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0に基づき、Grade 3以上の所見を認めたものを白質障害と定義した。

⑦エンドポイント

プライマリーエンドポイント

死亡を、その原因を問わずプライマリーエンドポイントとした。

セカンダリーエンドポイント

セカンダリーエンドポイントとして、局所再発・遠隔再発・髄液播種・放射線壊死(局所壊死・傍脳室壊死)・白質障害を用いた。

(8)統計解析

①組織型によるMGMTメチル化の頻度の差の検証

各組織型におけるMGMTメチル化の頻度の差を、カイ二乗検定で検証。また、WHO gradeによるメチル化の頻度の差の検証をカイ二乗検定またはFisher直接法で検証した。

②1p/19q共欠失とMGMTメチル化の頻度との関連性の検証

1p/19q共欠失の有無によるMGMTメチル化の頻度の差を、Fisher直接法で検証した。

③MGMTメチル化の有無により発現量の異なる遺伝子抽出

網羅的遺伝子発現解析で評価した各遺伝子について、MGMTメチル化群と非メチル化群での発現量の差を、Wilcoxon検定により検証。p<0.05を示す遺伝子を抽出した。

④TMZ治療抵抗性関与候補遺伝子検証

抽出した遺伝子について、初回手術時標本およびTMZ治療後再発時抽出標本における発現量の差を、Wilcoxon検定で検証した。

⑤MGMTメチル化の有無に基づいた個別IMRT治療の有効性と安全性の検証

MGMTメチル化を認め照射量を減量してIMRT施行した症例群をGroup A、MGMTメチ

ル化を認めず大線量照射を行った症例群をGroup Bとした。また、historical controlとして、この前向き研究を開始する前にMGMTメチル化を認め大線量を施行していた症例をGroup Cとして解析に使用した。

初回治療日を起点として、局所再発日・遠隔再発日・髄液播種日・死亡日・局所放射線壊死確認日・傍脳室放射線壊死確認日・白質障害診断日までの時間をGroup A・Group B・Group Cの間で生存解析により比較した。各生存曲線はKaplan-Meier法で描き、Coxの比例ハザードモデルを用いた解析を加えた。

4. 研究成果

(1)組織型とMGMTメチル化の頻度

星状膠細胞腫におけるMGMTメチル化の頻度(45.5%)は、乏突起膠腫における頻度(59.4%)に比較して低い傾向を示したが、両群間でその頻度に有意差は認めなかった(p=0.181, Fisher直接法)。

いずれの腫瘍型においても、WHO gradeが高くなると、MGMTメチル化の頻度が低下する(星状膠細胞腫:Grade II 85.7%、Grade III 50.0%、Grade IV 43.5%、乏突起膠腫:Grade II 68.8%、Grade III 50.0%)傾向を示したが、いずれも有意では無かった(p=0.084, p=0.473)。

(2)1p/19q共欠失とMGMTメチル化

星状膠細胞腫では、1p/19q共欠失とMGMTメチル化との間に有意な相関は認めなかった(p=0.508, Fisher直接法)。乏突起膠腫では、1p/19q共欠失例にMGMTメチル化が多い傾向を示したが、有意差は得られなかった(p=0.052, Fisher直接法)。また、MGMTメチル化と生命予後との間に有意な相関は認めなかった(p=0.163)。

(3)初発例・再発例におけるMGMTメチル化

初回手術時にMGMT非メチル化であった症例では、再発時にその殆ど(91.7%)が非メチル化を維持していた。一方、初回手術時にメチル化を認めた症例で、再発時に非メチル化に変化していた症例は18.2%に過ぎず、殆どの症例でTMZ使用前後においてMGMTメチル化の状態は維持されていた(p=0.0006, Fisher直接法)。組織診断毎にみると、乏突起膠腫においては、MGMTメチル化症例は再発時においても全例メチル化を認めたが、星状膠細胞腫ではメチル化例の3分の1で非メチル化への変化を認めた。一方、初回手術時に非メチル化であった症例では、組織型の如何に関わらず再発時にも非メチル化の状態を示していた。

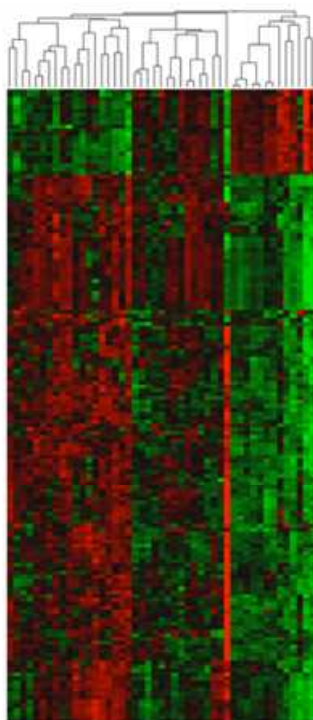
WHO grade毎にメチル化の変化をみると、WHO Grade II/IIIではMGMTメチル化例における再発時のメチル化の変化は認められなかったのに対し、WHO grade IV腫瘍においては、40%の症例においてメチル化から非メチル化への変化が認められた。低悪性度腫瘍に

おいては、TMZ の影響を受けなかった休止期の細胞が再び増殖期に移行したことが推測されるのに対し、高悪性度腫瘍においては、元々メチル化と非メチル化のコロニーが存在し、再発時には非メチル化のコロニーが優勢となった可能性が示唆された。しかしながら、高悪性度腫瘍においても MGMT メチル化の状態を維持した症例が頻度的に多かったことも事実で、MGMT 以外のテモゾロミド耐性関与因子の存在を示唆した。

(4)MGMT メチル化の有無により発現量の異なる遺伝子の抽出

悪性星状膠細胞腫 MGMT メチル化例 26 例と非メチル化例 21 例で、MGMT 以外の遺伝子の発現の差を検証した。全例で、外科的摘出後放射線治療およびアルキル化剤を用いた化学療法が施行されていた。初回手術時の摘出標本から得られた RNA を用いた網羅的遺伝子解析を行った。解析に使用した cDNA chip 上に存在する約 1 万 3 千遺伝子がの内有意な発現を示した遺伝子を 855 認めた。これら、855 遺伝子各々において、その発現量を MGMT メチル化群と非メチル化群で比較すると、163 遺伝子において、MGMT メチル化の有無による有意な発現量の差を認めた。これら、163 遺伝子の発現量によってクラスター解析を行った結果を図 1 に示す。

図 1



この解析を基に、遺伝子発現パターンにより症例を 2 群に分類し、罹患患者の生存解析を行うと、有意差は得られなかったもの ($p=0.055$)、生存期間中央値は 9.7 ヶ月と 18.4 ヶ月と大きく分離しており、Cox の比例ハザードモデルを用いた解析では相対危険率 1.9 倍を示すなど ($p=0.072$)、これらの遺伝子の中に、化学療法耐性予測因子または予後因子が含まれている

ことが示唆された。

次に、化学療法耐性関与候補因子を抽出する目的で、Wilcoxon $p<0.01$ に条件を厳しくして解析すると、先ほどの 163 遺伝子中、20 遺伝子がこの条件を満たした。

この 20 遺伝子の中から、Ribosomal

Protein L、Regulator of G-protein Signaling 5、Eukaryotic Translation Initiation Factor 3 について検討を加えた。

①Ribosomal Protein L (RPL)

前述した 20 遺伝子の中で、RPL 群として、RPL-4、RPL-5、RPL-7、RPL-9、RPL-15 の 5 遺伝子が MGMT メチル化の有無と相関する発現量を示し遺伝子として抽出された。いずれの RPL も、MGMT メチル化例においてその発現量が有意に亢進していた。特に RPL-5 は MDM2 を抑制することにより間接的に p53 の機能を高進することが報告されている。

それぞれの RPL の発現で症例を 2 群に分類し、生命予後を比較してみたが、RPL の発現量と罹患患者の生命予後との間に有意な相関は認められなかった (RPL-4 : $p=0.859$ 、RPL-5 : $p=0.344$ 、RPL-7 : $p=0.348$ 、RPL-9 : $p=0.934$ 、RPL-15 : $p=0.551$)

② Regulator of G-protein Signaling 5 (RGS5)

Regulator of G-protein Signaling 5 (RGS5) は、GTP を GDP に変換することで、化学療法剤による apoptosis を抑制する AKT を抑制することで、間接的に化学療法剤による apoptosis を誘導する。この遺伝子の発現は MGMT メチル化例において有意に高かったが、($p=0.0085$, Wilcoxon test)、その発現量によって症例を 2 群に分類した場合の罹患患者の生命予後 (生存期間中央値 : 15.9 ヶ月 vs. 17.7 ヶ月) は、類似していた (log rank $p=0.860$,)。

③ Eukaryotic Translation Initiation Factor 3 (eIF3)

Eukaryotic Translation Initiation Factor 3 (eIF3) は、12 個の subtype に分類されている。このうち、例えば eIF3a や eIF3h は、様々な癌腫において発現が亢進している。又、eIF3e は乳癌において、タモキシフェン有効例における発現の亢進が指摘されており、この遺伝子の発現量と、タモキシフェン治療例の生命予後との間の有意な相関が報告されている。

eIF3d の発現量で症例を 2 群に分けると、有意差は得られなかったものの、タモキシフェン治療後乳癌と同様に高発現例において生命予後が良い傾向を示した ($p=0.096$)。さらに、多変量解析を行うと、eIF3d の発現は悪性星状膠細胞腫の生命予後と有意な相関を示すことが示され、その発現が亢進すると予後が改善することが示された。

そこで、次に、TMZ 治療前後の腫瘍標本において、eIF3d の発現が変化しているか、real time PCR 法で解析を行った。TMZ 治療前後の標本が揃っている 20 例で解析を行った。eIF3d の発現は、TMZ 治療後むしろ亢進する傾向を示した ($p=0.144$, Wilcoxon test)。この傾向は、星状膠細胞中と乏突起膠腫に分

けて解析を行っても、また、MGMT メチル化例と非メチル化例に分けて解析を行っても同様の結果となった。

eIF3d 発現亢進例において予後が良好な傾向を併せて考慮すると、この結果は eIF3d が TMZ 耐性には関与していないことを示唆していた。

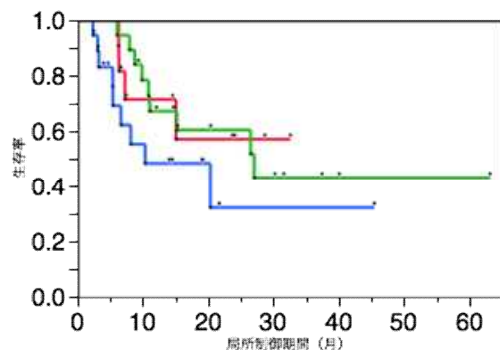
(5)MGMT メチル化の有無に基づいた個別 IMRT 治療の有効性と安全性の検証

初回摘出標本の MGMT メチル化評価に基づき照射線量を変更する個別放射線治療を 37 例の悪性星状膠細胞腫で施行した。Group A が 13 例、Group B が 24 例である。これらの症例に、Group C:21 例を加えた 58 例を対象とした。

①局所制御

放射線治療は局所治療であり、その目的は局所制御である。各群における局所制御期間を比較したグラフを図 2 に示す。MGMT メチル化例では TMZ の効果が期待できるため、同じ線量を分配した Group B (青) と Group C (緑) では、メチル化を示す Group C (緑) における局所制御が優れていた (生存期間中央値: Group B 10.3 ヶ月、Group C 27.0 ヶ月)。一方、メチル化を示して線量を減量した Group A (赤) の局所制御は、ほぼ Group C (緑) と同様の生存曲線を描いており、少なくともメチル化例においては、48Gy 照射でも十分な効果が期待できることが判明した。

図 2



②放射線壊死

放射線壊死は、大線量照射における最も頻度の高い有害事象であった。放射線壊死をきたすまでの時間を各群で比較すると Group A は、Group B・C に比較して若干長い (放射線壊死をきたしにくい) 傾向を示したが、各群間で有意差は得られなかった ($p=0.326$)。

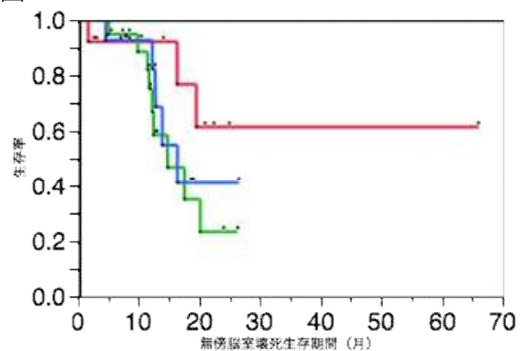
放射線壊死を詳しくみていくと、いわゆる高線量領域内に発生する壊死を多く認めたが、低線量領域にありながら側脳室周囲のいわゆる Subventricular Zone (SVZ) にも放射線壊死を高頻度に認めた。そこで、高線量域内の壊死と SVZ の壊死とを別に解析した。

高線量域内の壊死をきたすまでの時間は各群間で差を認めなかった。

一方、SVZ の壊死をきたすまでの時間は中

央値で、Group B・16.1 ヶ月・Group C で 14.5 ヶ月であったのに対し、Group A では not reached であり、有意差は得られなかつたものの、線量の減量がこの領域の壊死の軽減に貢献したことが伺える (図 3)。SVZ には神経幹細胞が存在し、神経細胞前駆細胞から神経細胞へ分化しているとされており、この領域の障害は、高次脳機能障害の原因になる可能性がある。また、脳室周囲の壊死は、高線量領域の壊死よりも早い時期に発生しており、罹患患者の機能予後を考える上で非常に重要な問題である。PTV-1 に対する線量減量が、何故局所の壊死の軽減に繋がらず脳室周囲の壊死の軽減に繋がったかについてはさらに検討を加える必要があるが、PTV-1 に対する計画線量の減量が、低線量域における線量分配の改善に繋がった可能性がある。

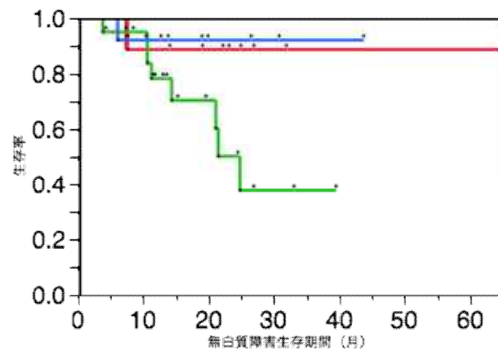
図 3



③白質障害

白質障害は、脳に対する放射線治療後の患者 QOL を障害する大きな有害事象の一つだが、IMRT 後の白質障害の頻度 (17.5%) は放射線壊死の頻度 (40.4%) に比較すると低く、かつ発現の時期も遅い傾向を示した。

図 4



各群において白質障害をきたすまでの時間を比較すると、大線量照射を行った症例群では、MGMT メチル化を示す症例で非メチル化例より白質障害をきたしやすい傾向を示した。しかし、MGMT メチル化例でも PTV-1 に対する線量を減量した Group A (赤) では、非メチル化例と同様に白質障害のリスクが下がることが確認できた (図 4)

④生命予後

今回の個別放射線治療を施行した症例全体での生存期間中央値は 22.8 ヶ月であり、これは EORTC/NCIC の報告の 14.6 ヶ月に比較すると良好であった。

ただ、各群における生存期間中央値は、Group A : 25.5 ヶ月、Group B : 20.0 ヶ月、Group C : 27.4 ヶ月であり、各群間で有意な差は認めなかった (log rank p=0.771)。

EORTC/NCIC trial の最終報告によれば、通常照射後の生存期間中央値は MGMT メチル化例で 23.4 ヶ月、非メチル化例で 15.3 ヶ月であり、そのいずれよりも良好であった。しかしながらその差をみると、MGMT 非メチル化例における大線量照射は 5 ヶ月程度の生命予後完全効果を示したものの、メチル化例においては、大線量照射を行って 4 ヶ月程度、線量を減量すると 2 ヶ月程度の生命予後改善効果しか示せていなかった。

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 5 件)

①井内俊彦、幡野和男、悪性グリオーマに対する高精度放射線治療、脳神経外科ジャーナル 21 : 207~215、2012

②Hasegawa Y, Iuchi T, Osato K, et al., Comparison of intensity modulated radiotherapy and dynamic three-dimensional conformal radiotherapy with regard to dose distribution and sparing of organs at risk.、Neurol Med Chir (Tokyo) 51 : 349-55、2011

③井内俊彦、髄膜がん腫瘍の診断と治療、日本臨床 68 : 598-602、2010

④井内俊彦、脳腫瘍 (GBM) に対する IMRT の現況と問題点、Rad Fan 8 : 43-45、2010

⑤井内俊彦、IMRT を用いた小分割大線量照射と髄液播種予防の併用による神経膠芽腫治療、がんと化学療法 37 : 1019-1023、2010

[学会発表] (計 10 件)

①井内俊彦・幡野和男・長谷川祐三・川崎宏一郎・堺田司、神経膠芽腫に対する外科的摘出・少分割大線量 IMRT・予防的髄注化学療法を用いた集学的治療、日本脳神経外科学会第 70 回学術総会、平成 23 年 10 月 12 日~10 月 14 日、横浜

②井内俊彦 幡野和男 今輩倍敏行 小玉卓史 遠山尚起 小島徹 堺田司 川崎宏一郎 長谷川祐三、MGMT メチル化の有無に基づいたテーラーメイド IMRT による神経膠芽腫治療、日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会、平成 23 年 11 月 17 日~11 月 19 日、神戸

③井内俊彦、グリオーマに対する高精度放射線治療、第 31 回日本脳神経外科コンgres 総会、平成 23 年 5 月 6 日~5 月 8 日、

横浜

④井内俊彦・大平美紀・横井佐奈・影山肇・長谷川祐三・川崎宏一郎・堺田司、悪性星状膠細胞腫における MGMT メチル化と遺伝子発現、第 29 回日本脳腫瘍病理学会、平成 23 年 5 月 20 日~5 月 21 日、

⑤ T. Iuchi, K. Hatano, T. Imagunbai, et al., Para-ventricular radiation necrosis after radiation therapy for malignant astrocytomas, 53th. Annual Meeting of ASTRO, 2011.10.02~10.06, Miami

⑥井内俊彦・幡野和男・堺田司・川崎宏一郎・長谷川祐三、神経膠芽腫に対する小分割大線量 IMRT~MGMT メチレーションの有無に基づいた線量設定~、日本脳神経外科学会第 69 回学術総会、平成 22 年 10 月 27 日~10 月 29 日、横浜

⑦ T. Iuchi, K. Hatano, T. Sakaida, et al., Clinical effect of prophylactic intrathecal chemotherapy on survival of patients with glioblastoma multiforme after hypo-fractionated high-dose IMRT, 7th. Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, 2010. 6. 10. ~6. 12, Seoul

⑧ T. Iuchi, K. Hatano, M. Ohira, et al., Identification of Candidate Genes Which Regulate Radiation-induced Leuko-encephalopathy by cDNA Microarray Analysis, ASTRO 2009 Annual Meeting, 2009. 11. 01. ~11. 05.、Chicago

⑨ T. Iuchi, K. Hatano, H. Kageyama, et al., Clinical effect of hypo-fractionated high-dose irradiation on local control of glioblastoma owing to the status of MGMT promotor methylation, Joint Congress of the 34th. European Society for Medical Oncology (ESMO) and the 15th. European Cancer Organization (ECCO), 2009. 9. 20. ~9. 24. Berlin

⑩T Iuchi, K. Hatano, T. Sakaida, S. Hirono, Clinical significance of prophylactic intrathecal chemotherapy in the treatment of glioblastoma multiforme, 2009 ASCO Annual Meeting, 2009. 5. 29. ~6. 2 Publication Only

[図書] (計 1 件)

①井内俊彦、脳腫瘍実践ケーススタディー第 2 巻 造影効果の乏しい脳病変の診断と治療 (2010 年 12 月 20 日発行)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井内 俊彦 (IUCHI TOSHIHIKO)

千葉県がんセンター・脳神経外科・部長

研究者番号 : 80370881