

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 10 月 23 日現在

機関番号：82504

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592179

研究課題名(和文)放射線脳障害を規定する因子の同定と、それを元にしたテーラーメイド照射の構築

研究課題名(英文) Identification of factors which induce radiation injury, and establishment of tailor-made irradiation based upon these factors.

研究代表者

井内 俊彦 (IUCHI, TOSHIHIKO)

千葉県がんセンター(研究所)・脳神経外科・部長

研究者番号：80370881

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：放射線壊死を規定する因子としてPDGFRA遺伝子コピー数の変化がその候補としてあげられたが、同遺伝子の変異は壊死に関与しておらず、他にも、放射線障害を規定する単一の新たな分子の変化は確認できなかった。一方、MGMTメチル化は線量増大による放射線障害誘発の危険因子であり、同遺伝子の非メチル化例には大線量照射、メチル化例には中等量照射を行う個別化治療を行った。その結果、メチル化例では線量を中等量に減量することで、放射線壊死発生までの時間が短縮されたが、良好な生命予後は維持され、MGMTメチル化の有無による線量決定が有効であることが判明した。

研究成果の概要(英文)：The change in copy number, but not mutation, of PDGFRA was associated with radiation necrosis. We could not find other molecules which showed significant correlation with radiation necrosis, from the analyses by array-CGH, cDNA array, and next generation sequencing. On the other hand, the methylation status of MGMT gene promoter was significant risk factor for radiation injury, and tumors with methylated MGMT gene promoter had higher risk for necrosis. Tailor-made setting of irradiation doses (high-dose for MGMT unmethylated cases, and moderate-dose for methylated ones) had revealed that decrease of irradiation dose had contributed to prevent radiation injury, while keeping the same survival benefit of irradiation. These findings indicated the feasibility of tailor-made setting of treatment doses based upon the methylation status of MGMT gene promoter.

研究分野：医療薬学

キーワード：脳腫瘍学 放射線脳壊死

1. 研究開始当初の背景

化学療法剤としてのテモゾロミドの出現は、神経膠芽腫罹患患者の予後を改善させたが、依然標準的治療を施行された本腫瘍罹患患者の生存期間中央値は14ヶ月程度と短い。最近の放射線照射技術の進歩は、限局した部位への線量集中を可能とした。我々は、既に神経膠芽腫の様な放射線耐性腫瘍に対して Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) などの高精度照射技術を用いた線量増大を行うことが、腫瘍制御と罹患患者の生命予後の改善に寄与することを報告した。しかし、一方で大線量放射線治療の効果により罹患患者の生命予後が改善するにつれ、線量増大が非常に緩徐ではあるが放射線脳障害を引き起こすことも明らかとなり、特に長期生存例に於ける QoL 維持にとって重大な問題となることも明らかと成った。さらに、併用するテモゾロミドの効果が MGMT のメチル化によって異なることもその後明らかとなり、長期生存が期待されるメチル化例と期待しづらい非メチル化例とで、同じ治療を施行することに対する疑問も生じている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、予測される生命予後と、放射線照射の危険性を総合して評価し、個々の患者において最も利のある放射線治療を提供することであり、その指標となりうる分子標的を明らかにすることであり、最終的には分子診断に基づいたテーラーメイド照射を構築することである。

3. 研究の方法

千葉県がんセンターで初回手術を施行した神経膠芽腫を対象とした。

(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神経膠芽腫と診断が確定した症例のみを抽出した。

(2)組織の保存

摘出後直ちに凍結し、-80 で組織を保存した。

(3)核酸抽出

凍結保存された組織から、QIAGEN の DNA 抽出キットおよび RNA 抽出キットを用いて核酸の抽出を行った。抽出した DNA は 2 μ /ml に希釈。RNA は抽出した 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 [-3 5S]dCTP で標識したプローブを作成した。

(4)MGMT メチル化の検証

腫瘍から抽出したゲノム DNA を BamHI で処理することで断片化したのち、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 0.3M NaOH を添加し、37 で 20 分間インキュベートし DNA を変性させたうえで、約 8.4M の重硫酸溶液を加え、70 で 60 分間インキュベートし、重硫酸処理を行った。この 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。これに、透瞭の 0.2N NaOH を加え、90 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・メチル化反応プライマーを用いて、PCR 方による遺伝子増幅を行い、PCR 欄物を 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)網羅的遺伝子発現解析

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 存在下で 60 にて一晚ハイブリダイゼーションさせ、イメージングアナライザーで放射線活性を測定し、遺伝子発現量の指標とした。

(6)遺伝子コピー数変化の網羅的解析

大凡 1.2Mb の精度で全ゲノムをカバーする 2464 BAC クローンを有するチップを用いた網羅的な遺伝子コピー数変化の解析を行った。具体的には腫瘍から抽出したゲノム DNA 500ng とリファレンス DNA を Cy3-dCTP および Cy5-dCTP で標識し、ハイブリダイゼーションを行った。

(7)次世代シーケンス解析

409 がん関連遺伝子の全エクソンをカバーするコンプリヘンシブキャンサーパネルとプロトンシーケンサーを用いた網羅的遺伝子変異解析を行った。抽出された変異候補遺伝子は、ダイレクトシーケンス法にてその変異の有無を検証した。

(8)MGMT メチル化の有無を元にした個別放射線治療の構築

可及的摘出の後、テモゾロミドを用いた化学療法に平行して IMRT を用いた寡分割大線量照射を行った。照射は全例 3 層の PTV を用い (PTV-1: MRI 造影領域+5mm、PTV-2: PTV-1 の周囲 15mm、PTV-3: FLAIR high 領域)、simultaneous integrated boost 法を用いて照射した。PTV-2、PTV-3 に対する処方線量はそれぞれ 40Gy/8Fx. および 32Gy/8Fx. に固定したが、PTV-1 に対する処方線量は MGMT 非メチル化例 68Gy/8Fx. に対し、メチル化例では 48Gy/8Fx. に減量して照射した。照射終了後、adjuvant 治療としてテモゾロミド投与を 12 サイクルまたは腫瘍が再発するまで継続した。

(9)統計解析

主評価項目は生存期間。副次的評価項目を放射線壊死出現までの時間とした。生存解析は生存曲線を Kaplan-Meier 法および Cox の比例ハザードモデルを用いて行った。

遺伝子発現

網羅的遺伝子発現解析は、84 例の神経膠芽腫を対象に解析を行い、有意な発現を認めた遺伝子に関して、その発現量により放射線壊死出現までの時間に差があるか検証した。

遺伝子コピー数変化

array CGH は 66 例の神経膠芽腫を対象に解析を行い、神経膠芽腫において欠失や増幅の存在が知られている遺伝子を対象に、その欠失/増幅の有無が放射線壊死出現までの時間に影響しているか検証した。

遺伝子変異解析

遺伝子変異解析は、21 例の神経膠芽腫を対象に解析を行った。変異を認めた遺伝子は、その昨日毎に分類し、どの遺伝子経路に異常があると、放射線壊死を来すまでの時間が短くなるか検証した。

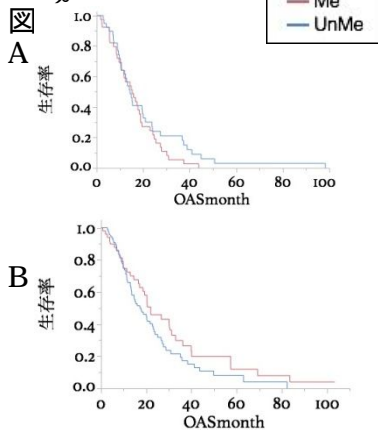
MGMT メチル化を元にした個別化照射

MGMT メチル化を認め 68Gy/8Fx. の照射を施行した 21 例を historical control として解析の対象に加えた。MGMT メチル化を認め 48Gy/8Fr. で照射した症例 (22 例)、MGMT 非メチル化で 68Gy/8Fx. で照射した症例 (52 例) で、生存期間・放射線壊死を来すまでの時間比較し、個別化治療の安全性と効果を検証した。

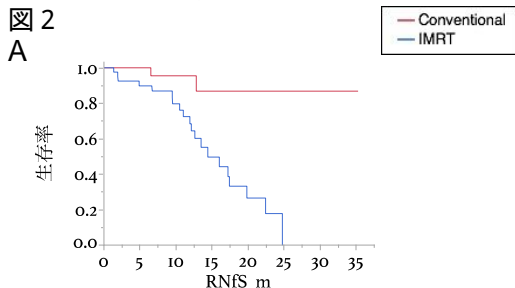
4. 研究成果

(1) MGMT メチル化の頻度と治療予後

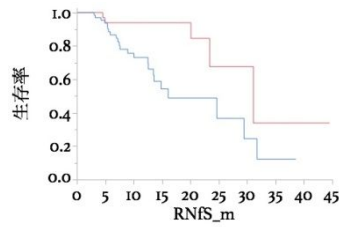
神経膠芽腫 220 例のうち、MGMT メチル化を認めた症例は 90 例 (40.9%) だった。テモゾロミド非使用例において MGMT メチル化例と非メチル化例で生命予後に差を認めなかったが (図 1A)、テモゾロミド使用例では約 4 ヶ月の生存期間中央値延長効果を認めた (図 1B)。



一方、MGMT メチル化の有無に関わらず大線量照射は放射線壊死の出現に関してハイリスクであったが、メチル化例 (図 2A) は非メチル化例 (図 2B) に比較してよりそのリスクが高かった。



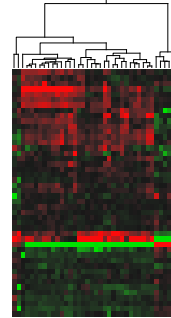
B



(2) 遺伝子発現解析と放射線壊死

その発現量によって、放射線壊死発生までの時間に有意な差を認めた 39 遺伝子を同定した。39 遺伝子の発現量をクラスター解析した結果を図 3 に示す。

図 3

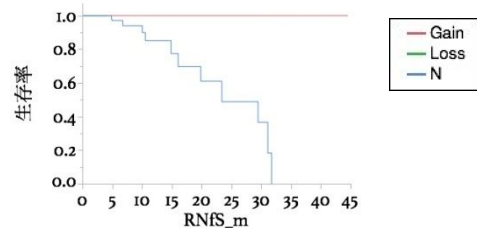


これら、39 遺伝子を機能分類すると、細胞骨格 (-Actin, Tubulin-, PAK4)、解糖系 (PKM2, ENO1)、転写因子 (EEF1A, HNRPK) などが多く含まれていた。

(3) 遺伝子コピー数変化と放射線壊死

神経膠腫においてコピー数変化が指摘されている遺伝子 (TP53・EGFR・PTEN・CDKN2A・RB1・BRAF・NF1・PDGFRA) の遺伝子コピー数変化と放射線壊死発生までの時間との関連を検証したが、その中で唯一、PDGFRA の gain 例では放射線壊死を来しにくかった (図 4, $P=0.023$)。

図 4



4) 遺伝子変異と放射線壊死

次世代シーケンサーを用いた 21 例の神経膠芽腫の遺伝子変異解析から、41 遺伝子に変異を確認した。これら 41 遺伝子のうち、複数症例で変異を認めた遺伝子は、TP53, NF1, mGlu8, PTEN, PDGFRA, FLI1, PKHD1, SYNE1 の 8 遺伝子だった。しかし、単一遺伝子の変異頻度は、5~33%と低く PDGFRA を含めて遺伝子変異と放射線壊死との間で有意な相関を示した変異は認められず、単一遺伝子の変異による放射線壊死の予測は困難であった。

(5) MGMT メチル化の有無によるテーラーメイド IMRT と放射線壊死

以上の検討より、単一遺伝子の変異または

発現によって放射線壊死を推測しうる遺伝子として直ちに臨床応用できるのは、MGMTのみと考えられた。そこで、MGMTメチル化例において、照射線量を68Gy/8fx.とする大線量照射とする群(21例)と、48Gy/8fx.とする中等量照射群(22例)とで、放射線壊死発生までの時間を比較すると、有意に中等量照射群(dIMRT)で壊死までの時間が延長していた(P=0.040、図5)。

図5

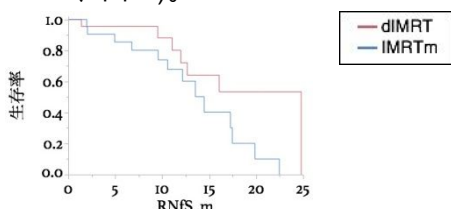
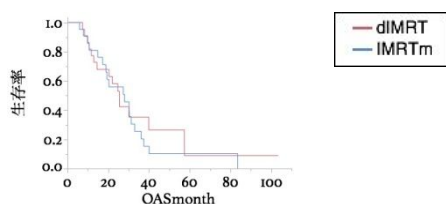


図6



一方で、中等量まで線量を下げても、大線量照射群と比較して有意な生命予後の悪化は認めなかった(P=0.645、図6)

以上より、MGMTメチル化を認める症例においては、線量を下げても腫瘍制御は良好で、逆に線量増大することが放射線壊死の誘発に繋がる恐れがある。今後、神経膠芽腫に対する放射線治療においてはMGMTメチル化の有無によって、線量決定することが望ましいと思われた。

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12件)

1. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma. T. Iuchi, M. Shingyoji, T. Sakaida, K. Hatano, O. Nagano, M. Itakura, H. Kageyama, S. Yokoi, Y. Hasegawa, K. Kawasaki, T. Iizasa. Lung Cancer. 査読有 2013; 82: 282-287
2. Temozolomide suppresses MYC via activation of TAp63 to inhibit progression of human glioblastoma. Yamaki T, Suenaga Y, Iuchi T, Alagu J, Takatori A, Itami M, Araki A, Ohira M, Inoue M, Kageyama H, Yokoi S, Saeki N, Nakagawara A.. Sci Rep. 査読有 2013;3:1160
3. Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer and their association with epidermal growth factor receptor mutations. Toshihiko Iuchi, Masato Syngyoji, Meiji Itakura, Sana Yokoi, Yasumitsu Moriya, Hajime Tamura, Yasushi Yoshida, Hironori Ashinuma, Koichiro Kawasaki, Yuzo Hasegawa, Tsukasa Sakaida. Int J Clin Oncol. 査読有 2015;20:674-679
4. Epilepsy in patients with gliomas: incidence and control of seizures. Toshihiko Iuchi, Yuzo Hasegawa, Koichiro Kawasaki, Tsukasa Sakaida. J Clin Neurosci. 査読有 2015;20:674-679
5. Phase II trial of hypofractionated high-dose intensity-modulated radiation therapy with concurrent and adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. T. Iuchi, K. Hatano, T. Kodama, T. Sakaida, S. Yokoi, K. Kawasaki, Y. Hasegawa, R. Hara. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 査読有 2014; 88: 793-800
6. Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis during and early after craniotomy for brain tumours: a phase II prospective, randomised study. Iuchi T, Kuwabara K, Matsumoto M, Kawasaki K, Hasegawa Y, Sakaida T. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 ;86:1158-62
7. Human chorionic gonadotropin is expressed virtually in all intracranial germ cell tumors. Takami H, Fukushima S, Fukuoka K, Suzuki T, Yanagisawa T, Matsushita Y, Nakamura T, Arita H, Mukasa A, Saito N, Kanamori M, Kumabe T, Tominaga T, Kobayashi K, Nagane M, Iuchi T, Tamura K, Maehara T, Sugiyama K, Nakada M, Kanemura Y, Nonaka M, Yokogami K, Takeshima H, Narita Y, Shibui S, Nakazato Y, Nishikawa R, Ichimura K, Matsutani M. J Neurooncol. 2015;124:23-32
8. Methionine Uptake and Required Radiation Dose to Control Glioblastoma. Iuchi T, Hatano K, Uchino Y, Itami M, Hasegawa Y, Kawasaki K, Sakaida T, Hara R. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 ;93:133-40
9. Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial. Aoyama H, Tago M, Shirato H, Kato N, Iuchi T, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Akazawa K, Kato N, Iuchi T, Mehta MP, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura

- H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K. JAMA Oncol. 2015 Jul;1(4):457-64.
10. 強度変調放射線治療 (Intensity-modulated radiation therapy: IMRT) 井内俊彦 Clinical Neuroscience 査読有 2013; 31(10): 1166-1168
 11. HER2 陽性乳癌脳転移症例に対してペバシズマブ+パクリタキセル治療が奏効した1例. 羽山昌子, 中村力也, 山本尚人, 三好哲太郎, 岡田淑, 井内俊彦, 伊丹真紀子, 宮崎勝. 乳癌の臨床 査読有 2013; 28: 213-218
 12. 悪性グリーマに対する高精度放射線治療 井内俊彦 幡野和男 脳神経外科ジャーナル 査読有 21(3), 207-215, 2012
- [学会発表](計36件)
1. Hypofractionated IMRT With TMZ For GBMs - Tailor-made Setting of Treatment Doses Owing to MGMT-methylation Status. T. Iuchi, K. Hatano, H. Kageyama, et al.. ASTRO 54th. Annual Meeting 10/28-10/31, 2012 : Boston, MA, USA : Oral presentation
 2. Risk and Benefit of Irradiation for Subventricular Zone in the Treatment of Patients With Glioblastoma. T. Iuchi, K. Hatano, T. Kawachi, et al. ASTRO (American Society of Radiation Oncology) 56th. Annual Meeting. San Francisco, USA, 2014.09.14.-09.17. Poster
 3. Tyrosine kinase inhibitors without radiation therapy for brain metastases from EGFR-mutant adenocarcinoma of lung. T. Iuchi, M. Shingyoji, T. Sakaida, et al., 37th ESMO congerss, 9/28/2012-10/2/2012 : Vienna, Austria: Oral presentation
 4. Prognostic value of pyrosequencing of MGMT promoter methylation in patients with glioblastoma treated by temozolomide and hypofractionated high-dose IMRT. T. Iuchi, S. Yokoi, M. Ohira, et al., ESMO(European Society for Medical Oncology) Congress. 2014.09.26-09.30. Madrid, Spain. Poster
 5. Gene expression signature of malignant astrocytomas and its association with MGMT promoter methylation status. Toshihiko Iuchi, Miki Ohira, Sana Yokoi, et al., American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2013, April 6-10, 2013, Washington DC, USA, Poster
 6. Methionine-uptake, delivered dose and control of the lesion after irradiation of malignant astrocytomas. T. Iuchi, K. Hatano, Y. Uchino, et al.. 2nd. ESTRO FORUM, April 19-23, 2013, Geneva, Switzerland. Poster
 7. The incidence and clinical feature of brain metastasis from non-small cell lung cancer, and their associations with EGFR mutation. T. Iuchi, M. Shingyoji, T. Sakaida, et al. European Cancer Congress (ECCO-ESMO-ESTRO) 2013, Sep. 27-Oct.01 2013, Amsterdam, Netherlands, Poster
 8. Exome sequencing of intracranial germ cell tumors. Koichi Ichimura, Shintaro Fukushima, Yasushi Totoki, Toshihiko Iuchi et al., 3rd. International CNS Germ Cell Tumour Conference: 4/17-4/20/2013: Cambridge, UK: Oral
 9. The influence of tumor-infiltrating lymphocytes on radiation necrosis in the patient with malignant astrocytoma of the brain. H Hasegawa, T Iuchi, T Sugiyama, K Kawasaki, M Itami, K Hatano. 2nd. ESTRO FORUM, April 19-23, 2013, Geneva, Switzerland. Poster
 10. Antiepileptic and Antitumoral Effects of Levetiracetam in Patients With Malignant Tumors. Yuzo Hasegawa, Toshihiko Iuchi, Koichiro Kawasaki, Tsukasa Sakaida. ECOP (European Conference of Oncology Pharmacy) 2012 : 9/27-9/29/2012 : Budapest, Hungary : Poster
 11. 神経膠腫症例の正常脳におけるメチオニン集積 井内俊彦 内野福生 堺田司 他 52 回日本核医学会学術総会 : 2012.10.11.-13. : 札幌 : 口演
 12. 放射線壊死診断におけるメチオニン PET の意義 井内俊彦 内野福生 幡野和男 他 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 : 2012.10.17.-19. : 大阪 : 口演
 13. 悪性星状細胞腫治療における宿主の免疫機構が放射線壊死の発生に与える影響の検討 長谷川祐三、井内俊彦、杉山孝弘、他日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 : 2012.10.17.-19. : 大阪 : 口演
 14. 中枢性悪性リンパ腫の治療成績と課題～高齢者の治療を中心に～ 堺田司 川崎宏一郎 長谷川祐三 井内俊彦 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 : 2012.10.17.-19. : 大阪 : ポスター
 15. 消化器腺癌からの転移性脳腫瘍に対する術後放射線治療 川崎宏一郎 堺田司 長谷川祐三 井内俊彦 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 : 2012.10.17.-19. : 大阪 : ポスター
 16. 悪性星状細胞腫のメチオニン集積と放射線制御 井内俊彦 幡野和男 内野福生 他日本放射線腫瘍学会第 25 回学術大会 : 2012.11.23.-25. : 東京 : 口演
 17. Slit-1: 予後良好な乏突起膠腫の新たな分子マーカー 井内俊彦 横井佐奈 大

- 平美紀 他 日本脳腫瘍学会第 30 会学術集会：2012.11.25.-27.：広島：ポスター
18. 神経膠芽腫に対する T M Z 併用小分割 IMRT ~MGMT メチル化による治療線量の変更 ~ 井内俊彦 幡野和男 影山肇 他 第 44 回ニューロオンコロジーの会：2012.12.01.：東京：口演
 19. 悪性神経膠腫に対するカルムスチンウエハーの使用経験 ~ 腫瘍摘出腔変化と髄液漏を中心に ~ 井内俊彦 長谷川祐三 川崎宏一郎 他 第 18 回日本脳腫瘍の外科学会 9/19-20/2013, 大津 シンポジウム
 20. 遺伝子診断に基づいた神経膠腫の Multidisciplinary Treatment 井内俊彦, 幡野和男, 横井左奈, 他 日本脳神経外科学会第 72 回学術総会 10/16-18/2013, 横浜 シンポジウム
 21. 神経膠芽腫に対する寡分割大線量 IMRT 井内俊彦 幡野和男 原竜介 他 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会 10/18-20/2013, 青森 口演
 22. 非小細胞肺癌における EGFR 変異の有無と脳転移 井内俊彦 新行内雅人 板倉明司 他 第 54 回日本肺癌学会総会 10/21-23/2013, 東京 口演
 23. EGFR 変異を伴う非小細胞肺癌脳転移例に対する化学療法単独治療 井内俊彦 新行内雅人 板倉明司 他 第 54 回日本肺癌学会総会 10/21-23/2013, 東京 口演
 24. レベチラセタム坐剤の院内製剤化と製剤学的評価 武者愛美、丸宗孝、桑原清人、石原優、浅子恵利、松本美奈子、井内俊彦、櫻田大也、佐藤信範 第 23 回日本医療薬学会 9/21-22/2013 仙台 口演
 25. 脳内留置剤カルムスチンウエハーが摘出腔及び周囲浮腫に与える影響の検討 長谷川祐三 井内俊彦 川崎宏一郎 他 第 18 回脳腫瘍の外科学会：9/19/2013-9/20：大津：口演
 26. 乏突起膠腫における IDH-1 遺伝子変異解析の臨床的意義 川崎宏一郎 井内俊彦 横井左奈 他 日本脳神経外科学会第 72 回学術総会：10/16/2013-10/18：横浜：ポスター
 27. 腫瘍倍加時間に着目した診断時 MRI による神経膠芽腫患者の予後予測 長谷川祐三 井内俊彦 川崎宏一郎 他 日本脳神経外科学会第 72 回学術総会：10/16/2013-10/18：横浜：ポスター
 28. 脳腫瘍患者に対するペバシズマブ使用時の血栓塞 栓症発症のリスクファクターの検討 堺田司 長谷川祐三 川崎宏一郎 井内俊彦 日本脳神経外科学会第 72 回学術総会：10/16/2013-10/18：横浜：ポスター
 29. 頭蓋内胚細胞種の網羅的ゲノム解析 市村幸一 福島慎太郎 十時泰 松下裕子 井内俊彦 他 第 31 回日本脳腫瘍学会

- 学術集会：宮崎：12/8/2013-12/10：口演
30. 薬事承認を目指した多施設共同研究、第 3 項先進医療「症候性脳放射線壊死の核医学的診断とペバシズマブの静脈内投与による治療」宮武伸一、荒川芳輝、三輪和弘、隈部俊宏、坪井康次、井内俊彦、他 日本脳神経外科学会第 72 回学術総会 10/16-18, 横浜 シンポジウム
 31. BCNU wafer 留置後の悪性神経膠腫症例の画像的考察. 井内俊彦, 長谷川祐三, 伊丹真紀子, 他 日本脳腫瘍病理学会 2014.05.23-24. 徳島 シンポジウム
 32. 神経膠芽腫に対する IMRT ~脳室下帯被曝のリスクと抗腫瘍効果~. 井内俊彦 原竜介 幡野和男 他. 日本定位放射線治療学会 2014.06.27. 大阪 口演
 33. EGFR-TKI 時代における非小細胞肺癌脳転移治療 ~非照射 TKI 単独治療の効果と安全性~ 井内俊彦, 新行内雅人, 板倉明司 他 日本癌治療学会 2014/08/28-08/30 横浜 シンポジウム
 34. 神経膠芽腫に対する寡分割大線量 IMRT ~その効果と課題~ 井内俊彦, 幡野和男, 原竜介, 他 日本脳神経外科学会総会, 2014/10/9-10/11 東京 シンポジウム
 35. 神経膠芽腫の MGMT メチル化解析に於けるパイロシーケンシング法の意義 井内俊彦 横井左奈 大平美紀 他 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会 2014/11/30-12/2 舞浜 ポスター
 36. 悪性神経膠腫の分子生物学的特徴とその臨床応用：現状と今後の治療戦略 井内俊彦 原竜介 幡野和男 他 日本放射線腫瘍学会学術大会 2014/12/11-12/13 横浜 シンポジウム

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

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 (研究所)・脳神経外科・部長

研究者番号：80370881

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者