

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 23 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462258

研究課題名(和文) IDH変異とマイクロRNA異常 IDH変異によるグリオーマ発生メカニズムの解析

研究課題名(英文) microRNA aberration in gliomas with IDH mutation and metastasis

研究代表者

篠山 隆司 (Sasayama, Takashi)

神戸大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10379399

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：グリオーマ細胞にIDH1変異プラスミドを導入しても、安定発現細胞株は作成できず、IDH変異細胞は脱落することが判明した。一過性のIDH1変異遺伝子導入では、2HGの上昇とグルタミン酸の有意な低下を認め、グルタミン代謝経路を制御している可能性が示唆された。転移/播種性グリオーマではmiR-29b, miR-34a, miR-101, miR-124, miR-7, miR-128a, miR-137, miR-218の発現が有意に低下しており、これらのmiRをグリオーマ細胞に導入すると細胞浸潤能が低下し、増殖速度も低下した。GBMの転移/播種のバイオマーカーとなる可能性があるものと思われる。

研究成果の概要(英文)：To generate glioma cells expressing isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) mutant protein, we cultured glioma cells from the glioma tissues that have IDH1 mutant. But, glioma cells expressing IDH1 mutant protein could not grow. When plasmides IDH1 mutant were transfected in glioma cells, glioma cell lines that stably express IDH1 mutant protein could not grow. In glioma cells that transiently express IDH1 mutant, 2HG was significantly elevated and glutamate was significantly reduced in glioma cells. Then, we analyzed microRNA expression in disseminated or metastatic glioma. In disseminated/metastatic gliomas, miR-7, miR-29b, miR-34a, miR-101, miR-124, miR-128a, miR-137, miR-218 were significantly down-regulated compared with non-metastatic gliomas. When these microRNAs' mimics were transfected in glioma cells, glioma cell migration, proliferation, and invasion were decreased. Therefore, these microRNAs could be predictive biomarker for disseminated/metastatic glioma.

研究分野：脳腫瘍

キーワード：glioma microRNA IDH mutation metastatic

1. 研究開始当初の背景

グリオーマは脳実質に発生する脳腫瘍で、近年イソクエン酸脱水素酵素 (isocitrate dehydrogenase (IDH)) の変異が報告された。現在のところ、IDH の変異は星膠細胞や乏突起膠細胞に分かれる前のグリア前駆細胞の段階で変異が生じるものと考えられているが、その原因は不明である。IDH は、TCA 回路において NADPH 依存性にイソクエン酸から α-ケトグルタル酸 (αKG) への酸化脱炭酸反応を触媒し、エネルギー産生に必要な酵素の 1 つである。

IDH 遺伝子変異は癌の研究分野で大変注目されており、近年の精力的な研究により、IDH 変異による細胞内の様々な変化が解明されてきている。変異型 IDH は 2HG (2-ヒドロキシグルタル酸) という本来は生成されない代謝物を産生し、2HG の蓄積が癌化を促進することが示されている。また、IDH 変異によって HIF1 (Hypoxic induced factor-1) の分解を促進する酵素 PHD の活性が著しく阻害され、HIF1 が安定化することも報告されている。また、2HG はメチルシトシン酸化酵素 TET2 やヒストン脱メチル化酵素 KDM4C を阻害することによってエピジェネシスの異常を惹起して細胞の癌化を誘導するとも考えられている。しかし、IDH 変異による腫瘍発生メカニズムはいまだ多くの部分が不明であり、IDH 変異によりグリオーマが何故発生するのかが解明されてはいない。

グリオブラストーマ (GBM) は生存期間中央値が約 2 年と極めて不良であり、その原因として高頻度に髄腔内播種や髄腔内転移を起こすことが知られている。転移、播種を起こすとその後の進行は極めて速く、転移播種を抑制、予防することが重要である。転移播種を起こす因子は多数報告されているが、マイクロ RNA に関するものはあまりない。

2. 研究の目的

近年発見されたイソクエン酸脱水素酵素 (isocitrate dehydrogenase (IDH)) 変異によるグリオーマ発生メカニズムは殆ど解明されていない。グリオーマにおいては様々なマイクロ RNA (miR) 異常が報告され、申請者もこれまで報告してきた。多数の miR 発現異常がグリオーマの腫瘍形成、悪性化に寄与していると考えられているが、IDH 変異と miR 異常との関連性については殆ど解析されていない。そこで、IDH 変異陽性グリオーマでの miR 異常を明らかにし、IDH 変異をもたらす miR 異常や、IDH 変異により生じる miR 異常と腫瘍発生、悪性化との関連性について解析することを目的とした。また、膠芽腫 (GBM) はしばしば髄腔内播種や転移を起こし、播種症例は極めて予後不良である。播種 / 転移陽性の GBM 組織でのマイクロ RNA 解析を行い、マ

イクロ RNA の発現の特徴を突き止め、標的とする分子を同定することをもう 1 つの目的とした。

3. 研究の方法

グリオーマ培養細胞での in vitro 実験

グリオーマ細胞 (U87MG) に IDH1 変異遺伝子を組み込んだプラスミドを導入 (pCDNA 3.0-IDH1 mutant)、IDH 変異を確認後、解析を行った。

Real-time PCR 解析

グリオーマの組織および培養細胞より total RNA を抽出し、逆転写反応を起こした後、PCR を行い miR の発現量を測定する。IDH 変異の有無、または転移播種の有無で有意な差が出る miR を同定し、そのターゲット分子を miRanda の web site で検索する。

miR の mimic, inhibitor を用いた実験

グリオーマ培養細胞に miR mimic, inhibitor を hyperfect を用いて導入し、ターゲット分子の発現量を real-time PCR で測定する。また、導入による細胞移動、細胞増殖、細胞死、細胞周期の解析を行う。

細胞を用いた metabolome 解析

IDH 変異を導入したグリオーマ培養細胞を質量分析計 (GC-MS; GCMS-QP2010 Ultra) を用いて 2HG を含む代謝物のメタボローム解析を行う。IDH 変異による代謝変化を同定する。

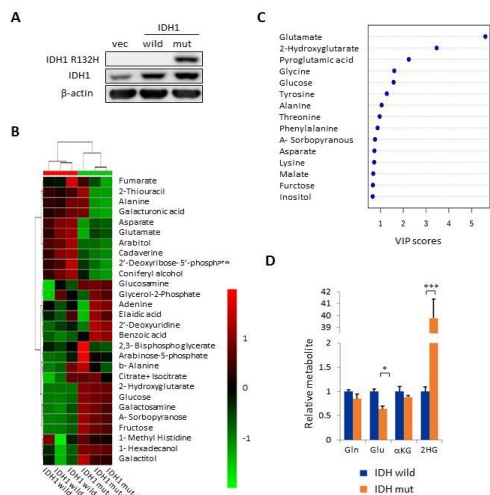
4. 研究成果

2013 年に当施設で手術を施行された新規グリオーマ患者は 26 例であり、うち IDH 変異を認めた患者は 4 例であった。まず、IDH 変異を有するグリオーマ細胞株の作成を試みた。IDH 変異陽性のグリオーマ抽出組織を、通常の培養液で primary culture して培養し、細胞株を作成。その後、その細胞株での IDH 変異状態を解析すると、すべて IDH 変異は陰性となっており、通常培養により、IDH 変異は消失することが確認できた。

次に、IDH 変異遺伝子を組み込んだプラスミドを導入し、安定発現細胞株を作製したが、作成した細胞内の IDH 状態をシークエンスで確認するとすべて wildtype に変わっていた。したがって、長期間培養することで IDH 変異は脱落し、正常の IDH の細胞のみ継代されることが確認できた。

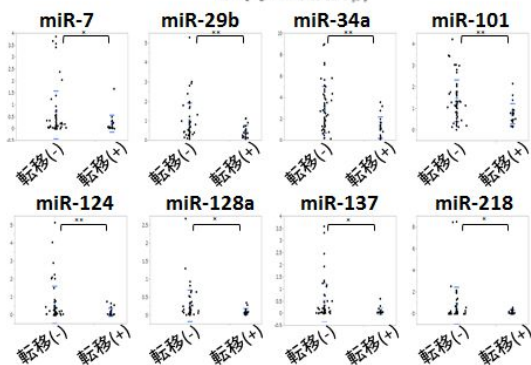
IDH 変異プラスミドをグリオーマ培養細胞にトランスフェクションして一過性に発現させ、細胞内代謝物をガスクロマトグラフィー / 質量分析器で解析したところ、2HG の著明な上昇とグルタミン酸の低下を認めた。一方、グルタミンと αKG の低下は認めなかった。これらからは、IDH 変異によって αKG の 2HG

への変換が促進され、それを補充するためにグルタミン酸が消費されていることが示唆された。



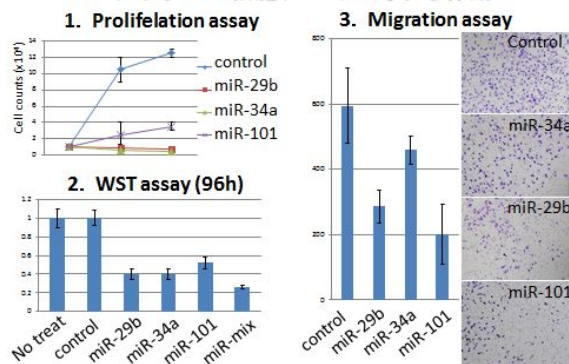
IDH 変異による変化を解析するため、IDH 変異プラスミドの安定発現細胞株の作製を試みたが、培養しているうちにプラスミドから DH 変異遺伝子が脱落することがわかり、DH 変異安定細胞株の作製は困難であることが判明した。したがって、IDH 変異による miR の変化を解析することを断念し、転移性グリオーマと miR 発現異常の解析に変更した。転移陽性グリオーマ 22 例と転移陰性グリオーマ 55 例の組織を用いて、miR 発現を網羅的に解析したところ、miR-7、miR-29b、miR-34a、miR-101、miR-124、miR-128a、miR-137、miR-218 が転移性グリオーマで著明に低下していることが判明した。

(図1) 転移/播種GBMで著明に低下していたマイクロRNA群



これらのマイクロRNAを細胞内に導入すると、グリオーマ培養細胞の浸潤能、運動脳が低下した。これらのマイクロRNAが共通に標的とする分子をデータベースで調べたところ、stanniocalcin1(STC1)が候補に上がった。miR-29b, 101, 34a, などをグリオーマ細胞に導入すると、STC1の発現が低下した。

(図2) マイクロRNA-29b, -34a, -101のグリオーマ細胞(A172)に対する作用



【結論】

グリオーマ細胞に IDH1 変異プラスミドを導入しても、安定発現細胞株は作成できず、IDH 変異は脱落することが判明した。また、一過性の IDH1 変異遺伝子導入では、2HG の上昇とグルタミン酸の有意な低下を認め、グルタミン代謝経路を制御している可能性が示唆された。転移/播種性 GBM では miR-29b, miR-34a, miR-101, miR-124, miR-7, miR-128a, miR-137, miR-218 の発現が有意に低下しており、GBM の転移/播種のバイオマーカーの可能性のあるものと思われる

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25件)

1. Nagashima H, Tanaka K, Sasayama T, Irino Y, Sato N, Takeuchi Y, Kyotani K, Mukasa A, Mizukawa K, Sakata J, Yamamoto Y, Hosoda K, Itoh T, Sasaki R, Kohmura E. Diagnostic value of glutamate with 2-hydroxyglutarate in magnetic resonance spectroscopy for IDH1 mutant glioma. *Neuro Oncol.* 2016 May 5. pii: now090. 査読有
2. Yoshida K, Sulaoman NS, Miyawaki D, Ejima Y, Nishimura H, Ishihara T, Matsuo Y, Nishikawa R, Sasayama T, Hayakawa A, Kohmura E, Sasaki R., Radiotherapy for brainstem gliomas in children and adults: A single-institution experience and literature review., *Asian-Pacific Journal of Oncology*, 2016 (in press) 、査読有
3. Mizowaki T, Fujita A, Imahori T, Uyama A, Inoue S, Kohta M, Hamaguchi H, Sasayama T, Hosoda K, Kohmura E. Duplex-assisted carotid artery stenting without administration of contrast medium for patients with chronic kidney disease or allergic reaction. *Neuroradiology.* 2016 Apr 11, 査読有
4. Minami N, Tanaka K, Kimura H, Hirose T, Mori T, Maeyama M, Sekiya H, Uenaka T, Nakamizo S, Nagashima H, Mizukawa K, Itoh T, Sasayama T, Kohmura E.

- Radiographic occult cerebellar germinoma presenting with progressive ataxia and cranial nerve palsy. *BMC Neurol.*;16(1):4. 2016、査読有
5. Tanaka H, Sasayama T, Yamashita H, Hara Y, Hayashi S, Yamamoto Y, Fujita Y, Okino T, Mizowaki T, Yamaguchi Y, Tanaka K, Kohmura E. Rapid tumor growth with glial differentiation of central neurocytoma after stereotactic radiosurgery. *J Clin Neurosci*, 2016 (in press) 、査読有
 6. Tanaka J, Fujita A, Kohta M, Hosoda K, Kohmura E. Coexistence of acromegaly with dural arteriovenous fistula of the cavernous sinus. *Neuroradiology*. 2016 May 19、査読有
 7. Tanaka J, Fujita A, Hosoda K, Kohmura E. Cerebral angitis associated with subarachnoid hemorrhage in Castleman's disease: report of two cases. *BMC Neurol*. 2016 May 4;16(1):60、査読有
 8. Imahori T, Hosoda K, Fujita A, Yamamoto Y, Mizowaki T, Miyake S, Kimura H, Kohta M, Kohmura E. Long-Term Outcomes of Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting for Carotid Artery Stenosis: Real-World Status in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Feb;25(2):360-7、査読有
 9. Nagashima H, Tanaka K, Sasayama T, Okamura Y, Taniguchi M, Otani K, Yamasaki T, Itoh T, Kohmura E. A large cavernous malformation of the third ventricle floor: A case report. *Neurol Neurochir Pol.*;49(6):446-50. 2015、査読有
 10. Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, Matsushita Y, Tamura K, Kinoshita M, Tanaka K, Fukushima S, Takami H, Arita H, Kubo A, Shuto T, Ohno M, Miyakita Y, Kocialkowski S, Sasayama T, Hashimoto N, Maehara T, Shibui S, Ushijima T, Kawahara N, Narita Y, Ichimura K. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015, doi: 10.1111/nan.12259、査読有
 11. Tanaka K, Sasayama T, Mizukawa K, Takata K, Sulaiman NS, Nishihara M, Kohta M, Sasaki R, Hirose T, Itoh T, and Kohmura E. Combined IDH1 mutation & MGMT methylation status on long-term survival of patients with cerebral low-grade glioma, *Clinical Neurology and Neurosurgery*;138:37-44. 2015, doi: 10.1016/j.clineuro.2015.07.019、査読有
 12. Mizowaki T, Sasayama T, Tanaka K, Mizukawa K, Takata K, Nakamizo S, Nishihara M, Hirose T, Itoh T, Kohmura E. STAT3 activation is associated with cerebrospinal fluid interleukin-10 (IL-10) in primary central nervous system diffuse large B cell lymphoma. *J Neurooncol*. 124(2):165-74. 2015, doi: 10.1007/s11060-015-1843-9、査読有
 13. Tanaka K, Sasayama T, Irino Y, Takata K, Nagashima H, Satoh N, Kyotani K, Mizowaki T, Imahori T, Ejima Y, Masui K, Gini B, Yang H, Hosoda K, Sasaki R, Mischel PS, Kohmura E. Compensatory glutamine metabolism promotes glioblastoma resistance to mTOR inhibitor treatment. *J Clin Invest.*; 125(4): 1591-602. 2015, doi: 10.1172/JCI78239. Epub 2015 Mar 23、査読有
 14. Sasayama T, Tanaka K, Mizowaki T, Nagashima H, Nakamizo S, Tanaka H, Nishihara M, Mizukawa K, Hirose T, Itoh T, Kohmura E. Tumor-Associated Macrophages Associate with Cerebrospinal Fluid Interleukin-10 and Survival in Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). *Brain Pathol*. 2015 Aug 28. doi: 10.1111/bpa.12318、査読有
 15. Taniguchi M, Nishihara M, Sasayama T, Takahashi Y, Kohmura E. A rapidly expanding immature teratoma originating from a neurohypophyseal germinoma. *Neuropathol Appl Neurobiol.*; 39(4):445-8. 2013、査読有
 16. Mizowaki T, Sasayama T, Semba S, Sasaki R, Yasuo K, Nakamizo S, Tanaka K, Mizukawa K, Uchihashi Y, Kohmura E. A 40-Year-Old Female with Leptomeningeal Lesions. *Brain Pathol.*; 25(4):509-10. 2015, doi: 10.1111/bpa.12270、査読有
 17. Kawakami F, Nambu J, Hirose T, Sasayama T, Itoh T. Central neurocytoma with ependymoma-like glial component. *Brain Tumor Pathol.*;32(2):119-23. 2015, doi: 10.1007/s10014-014-0204-2、査読有
 18. Kimura H, Taniguchi M, Koyama J, Fujimoto Y, Hosoda K, Kohmura E. Minimum Transpetrosal Retrolabyrinthine Approach for Revascularization of Posterior Cerebral Artery: Operative Nuance. *Neurosurgery*. 2015 Oct 16、査読有
 19. Kinoshita M, Sasayama T, Narita Y, Yamashita F, Kawaguchi A, Chiba Y, Kagawa N, Tanaka K, Kohmura E, Arita H, Okita Y, Ohno M, Miyakita Y, Shibui S, Hashimoto N, Yoshimine T. Different spatial distribution between germinal center B and non-germinal center B primary central nervous system lymphoma revealed by magnetic resonance group analysis. *Neuro Oncol.*;16(5):728-34. 2014、査読有
 20. Nishihara M, Takeda N, Harada T, Kidoguchi K, Tatsumi S, Tanaka K, Sasayama T, Kohmura E. Diagnostic yield and morbidity by neuronavigation-guided frameless stereotactic biopsy using magnetic resonance imaging and by frame-based computed tomography-guided stereotactic biopsy., *Surg Neurol Int.*;5(Suppl 8):S421-6.

- 2014, doi: 10.4103/ 2152-7806.140211.
eCollection 2014、査読有
21. Ishii T, Mizukawa K, Sasayama T, Sasaki H, Hayashi S, Nakamizo S, Tanaka H, Tanaka K, Hara S, Hirai C, Itoh T, Kohmura E. Immunohistochemical and molecular genetics study of a granular cell astrocytoma: A case report of malignant transformation to a glioblastoma. *Neuropathology*;33(3):299-305, 2013、査読有
 22. Tanaka H, Sasayama T, Tanaka K, Nakamizo S, Nishihara M, Mizukawa K, Kohta M, Koyama J, Miyake S, Taniguchi M, Hosoda K, Kohmura E. MicroRNA-183 upregulates HIF-1 α by targeting isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) in glioma cells. *J Neurooncol*;111(3):273-83. 2013, doi: 10.1007/s11060-012-1027-9. 査読有
 23. Nakamizo S, Sasayama T, Shinohara M, Irino Y, Nishiumi S, Nishihara M, Tanaka H, Tanaka K, Mizukawa K, Itoh T, Taniguchi M, Hosoda K, Yoshida M, Kohmura E. GC/MS-based metabolomic analysis of cerebrospinal fluid (CSF) from glioma patients. *J Neurooncol*;113(1): 65-74. 2013, doi: 10.1007/s11060-013 -1090-x. 査読有
 24. Akhavan D, Pourzia AL, Nourian AA, Williams KJ, Nathanson D, Babic I, Villa GR, Tanaka K, Nael A, Yang H, Dang J, Vinters HV, Yong WH, Flagg M, Tamanoi F, Sasayama T, James CD, Kornblum HI, Cloughesy TF, Cavenee WK, Bensinger SJ, Mischel PS. De-Repression of PDGFR β Transcription Promotes Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Glioblastoma Patients. *Cancer Discov*. 3(5):534-47.2013, doi: 10.1158/2159-8290 2013、査読有
 25. Nakai T, Yamamoto H, Tanaka K, Koyama J, Fujita A, Taniguchi M, Hosoda K, Kohmura E. Preoperative detection of the facial nerve by high-field magnetic resonance imaging in patients with vestibular schwannoma. *Neuroradiology*. 2013 May;55(5):615-20、査読有
- [学会発表](計 13 件)
1. 長嶋宏明、篠山隆司、田中一寛、佐藤直子、坂田純一、京谷勉輔、伊藤智雄、甲村英二、MR Spectroscopy による原発性中枢神経リンパ腫とグリオーマの鑑別、第 34 回日本脳腫瘍病理学会、2016 年 5 月 27 日～28 日、東京コンファランスセンター(東京)
 2. 長嶋宏明、田中一寛、篠山隆司、佐藤直子、入野康宏、京谷勉輔、甲村英二、術前 MR Spectroscopy によるグリオーマ IDH1 変異の予測可能性、第 33 回日本脳腫瘍学会、2015 年 12 月 6 日～8 日、グランドブ
リンホテル京都(京都)
 3. Takashi Sasayama, Kazuhiro Tanaka, Mitsutoshi Nakada, Naoya Hashimoto, Manabu Kinoshita, Naoki Kagawa, Katsu Mizukawa, Hiroto Tanaka, Takashi Mizowaki, Hiroaki Nagashima, Junichi Sakata, Eiji Kohmura, The characteristics of microRNA expressions in glioblastoma with leptomeningeal dissemination metastasis, Society of Neuro-Oncology Annual meeting 2015, 2015 年 11 月 19 日～22 日, San Antonio (USA)
 4. Hiroaki Nagashima, Kazuhiro Tanaka, Takashi Sasayama, Naoko Sato, Yasuhiro Irino, Bensuke Ktoyani, Eiji Kohmura, Prediction of Glioma with the IDH1 mutation by MR Spectroscopy, Society of Neuro-Oncology Annual meeting 2015, 2015 年 11 月 19 日～22 日, San Antonio (USA)
 5. 長嶋宏明、田中一寛、篠山隆司、佐藤直子、入野康宏、京谷勉輔、甲村英二、術前 MR Spectroscopy によるグリオーマ IDH1 変異の予測可能性、日本脳神経外科学会第 74 回学術総会、2015 年 10 月 14 日～16 日、ロイトン札幌(札幌)
 6. 長嶋宏明、田中一寛、篠山隆司、佐藤直子、入野康宏、京谷勉輔、甲村英二、IDH1 変異グリオーマとグルタミン代謝、第 3 回がんと代謝研究会、2015 年 7 月 16 日～17 日、石川県立音楽堂交流ホール(金沢)
 7. 篠山隆司、田中一寛、水川克、溝脇卓、長嶋宏明、堀達雄、甲村英二、脊髄播種転移を起こした膠芽腫のマイクロ RNA 発現に関する検討、第 32 回日本脳腫瘍病理学会、2014 年 5 月 23 日～24 日、あわぎんホール(徳島)
 8. Takashi Sasayama, Nakada Mitsutoshi, Kazuhiro Tanaka, Takashi Mizowaki, Masamitsu Nishihara, Katsu Mizukawa, Satoshi Nakamizo, Hiroto Tanaka, Eiji Kohmura, Characteristics of microRNA expressions in glioblastoma with metastases to the medulla oblongata or spinal cord. 11th Meeting of the Asian Society for Neuro - Oncology, 2014 年 09 月 11 日～14 日, Istanbul (Turkey)
 9. Takashi Mizowaki, Takashi Sasayama, Kazuhiro Tanaka, Katsu Mizukawa, Kum, Takata, Satoshi Nakamizo, Hiroto Tanaka, Hiroaki Nagashima, Masamitsu Nishihara, Takanori Hirose, Tomoo Itoh, Eiji Kohmura, Cerebrospinal fluid interleukin-10 is associated with molecular subtype, tumor-associated macrophage infiltration and STAT3 activation in primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. 19th World Congress on Advances in Oncology, 2014 年 10 月 09 日～11 日, Athens (Greece)

10. 篠山隆司、田中一寛、長嶋宏明、堀達雄、南徳明、甲村英二、初発 PCNSL に対するリツキシマブ併用大量メトトレキセート療法の有用性について、第 32 回日本脳腫瘍学会、2014 年 11 月 30 日～12 月 2 日、シェラトン・グランデ・トーキョーベイ・ホテル（東京）
11. Takashi Sasayama , Kazuhiro Tanaka , Satoshi Nakamizo , Masamitsu Nishihara , Atsufumi Kawamura , Hiroto Tanaka , Katsu Mizukawa , Takashi Mizowaki , Kohkichi Hosoda , Eiji Kohmura , The combination of interleukin-10 and b2-microglobulin in Cerebrospinal fluid is a useful biomarker in immunocompetent primary central nervous system lymphoma (PCNSL), 4th Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro - Oncology, 2013 年 11 月 21 日～24 日、San Francisco (USA)
12. 篠山隆司、田中一寛、水川克、溝脇卓、長嶋宏明、堀達雄、甲村英二、脊髄播種・転移を起こした膠芽腫の臨床的・組織学的検討、第 31 回日本脳腫瘍学会、2013 年 12 月 08 日～10 日、フェニックスシーガイアリゾート（宮崎）
13. Takashi Sasayama , Masamitsu Nishihara , Kazuhiro Tanaka , Katsu Mizukawa , Satoshi Nakamizo , Hiroto Tanaka , Eiji Kohmura , Cerebrospinal fluid interleukin-10 is a potentially useful biomarker in immunocompetent primary central nervous system lymphoma (PCNSL), BIT's 6th World cancer congress 2013, 2013 年 05 月 23 日～25 日、Xi'an (China)

〔図書〕(計 3 件)

Takashi Sasayama , Kazuhiro Tanaka , Katsu Mizukawa , Masamitsu Nishihara , and Eiji Kohmura , Cerebrospinal Fluid Interleukin-10 (IL-10) as a Diagnostic Marker in Primary Central Nervous System Lymphoma., Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL): Incidence, Management and Outcomes. Editor: Ryuya Yamanaka, NOVA SCIENCE PUBLISHERS, INC., 2016

Takashi Sasayama , Kazuhiro Tanaka , Eiji Kohmura , The Roles of MicroRNAs in Glioblastoma Biology and Biomarker, Provisional chapter, Neurooncology - Newer Developments, INTECH Science, Technology and Medicine open access publisher., 2016

篠山隆司、髄膜の腫瘍 髄膜肉腫症 p303-3-306、新領域別症候群シリーズ No.28 神経症候群(第 2 版)III、日本臨床、2014

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

篠山隆司 (SASAYAMA Takashi)
神戸大学
医学部附属病院 講師
研究者番号：10379399

(2)研究分担者

甲村英二 (KOHMURA Eiji)
神戸大学
医学(系)研究科(研究院)教授
研究者番号：30225388

田中一寛 (TANAKA Kazuhiro)
神戸大学
医学(系)研究科(研究院)研究員
研究者番号：70467661

水川克 (MIZUKAWA Katsu)
神戸大学
医学部附属病院 助教
研究者番号：80403260

西原賢在 (NISHIHARA Masamitsu)
神戸大学
医学(系)研究科(研究院)研究員
研究者番号：20452493