

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462278

研究課題名(和文) 神経膠腫における個別化治療の確立(特に術前化学療法の適応確立)

研究課題名(英文) Towards personalized treatment of gliomas -specifically to explore the indication of neoadjuvant chemotherapy for gliomas-

研究代表者

吉田 一成 (Yoshida, Kazunari)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：70166940

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)：組織学的に星細胞腫系特徴を示す神経膠腫においても、1p19q共欠失があれば、共欠失をもつ乏突起膠細胞系腫瘍と同等に良好な予後が期待できることを報告した(Oncotarget)。
神経膠腫において、分子診断に基づいた、化学療法先行、残存腫瘍がある場合には化学療法による腫瘍縮小後に摘出、という治療方法が、単なる化学療法単独よりも有望である可能性を報告した(J Neurooncol) (神経膠腫に対する術前化学療法の前向き研究として世界初)。また、皮質局在と石灰化があれば、高い確率で1p19q共欠失が予測されことを報告し、画像による術前化学療法の適応判断の可能性を示した(Neurosurg Rev)。

研究成果の概要(英文)：Codeletion of chromosomes 1p and 19q is predictive for favorable prognosis in the patients with oligodendroglial tumors. We suggested that gliomas with 1p19q codeletion with some or more "astrocytic" features also had comparable biological and prognostic characteristics to those with oligodendroglial features (Oncotarget).
We showed that upfront chemotherapy for molecularly defined chemosensitive gliomas with the intension of second-look resection for initial incomplete resections might compare favorably with chemotherapy only, and suggested the usefulness of neoadjuvant strategy for the first time (J Neurooncol). We found that combination of surface localization and calcification strongly predicted 1p19q codeletion, and these radiological evaluation would help to segregate the candidates to be treated with neoadjuvant strategy (Neurosurg Rev).

研究分野：脳神経外科学

キーワード：神経膠腫 1p19q 共欠失 neoadjuvant chemotherapy 術前化学療法

1. 研究開始当初の背景

神経膠腫の治療は組織学的分類に基づいて行われるが、腫瘍の生物学的特性を反映し客観性のある分類を構築するために、分子生物学的分類の重要性が認識されるようになった。神経膠腫の予後因子として、3つの重要な分子生物学的マーカー (IDH 変異、1p19q 共欠失、MGMT プロモーターメチル化) が報告されたが、本邦では、大学病院においてほとんど施設で分子生物学的解析が取り入れておらず、放射線とテモゾロミドによる画一的治療が行われている。遺伝子情報を活用し、神経膠腫において生物学的特徴に従った個別化治療を確立、普及させることは急務である。

術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy: NAC) という治療戦略は、多くの他臓器癌の様々なステージで標準治療として用いられている。一方、神経膠腫の手術では機能温存が重要なことは言うまでもなく、また腫瘍摘出率や残存腫瘍体積が患者の生命予後と相関する。しかし、NAC が神経膠腫の治療において計画的に用いられた報告はなかった。

2. 研究の目的

(1) 神経膠腫における分子生物学的分類と個別化治療の確立：治療反応性や予後と相関する、分子生物学的分類と個別化治療の確立を目指す。

(2) 化学療法反応性の神経膠腫に対する neoadjuvant approach の有用性検証：1p19q 共欠失あるいは MGMT メチル化をもつ神経膠腫に対して、初回手術後、組織型に関わらず化学療法先行で治療を行い、残存腫瘍を縮小させた後の治癒切除という方針を継続し、neoadjuvant approach の安全性と有用性を検証する。

(3) 化学療法による腫瘍縮小後の second-look removal 摘出標本における組織学的検索：化学療法による腫瘍縮小後の second-look removal 摘出標本において、腫瘍浸潤範囲や癌幹細胞の分布を検索し、組織学的に同アプローチの有用性を検証する。

(4) 画像所見からの術前化学療法の適応確認：重要な予後因子と相関する画像所見を検索し、術前診断の段階での neoadjuvant approach の適応判断の可能性を検討する。

(5) 低悪性度神経膠腫における早期悪性転化例の分子生物学的特徴の検討

3. 研究の方法

(1) 神経膠腫における分子生物学的分類と個別化治療の確立：Comparative genomic hybridization (CGH) 法による染色体解析、IDH 変異解析、TP53 変異解析などを行い、生命予後と相関する分子生物学的分類について検討した。

(2) 化学療法反応性の神経膠腫に対する neoadjuvant approach の有用性検証：化学療法反応性が示唆された grade 2~3 の神経膠

腫 (1p19q 共欠失あるいは MGMT メチル化あり) に対して、初回手術後、組織型に関わらず化学療法先行で治療を行い、生検/部分摘出例においては化学療法による残存腫瘍縮小後に、腫瘍摘出 (second-look removal) を積極的に行う治療方針を継続した。

(3) 化学療法による腫瘍縮小後の second-look removal 摘出標本における組織学的検索：化学療法による腫瘍縮小後に second-look removal が行われた 13 症例において、初回摘出標本と second-look 摘出標本とで MIB-1 標識率、組織の変性所見 (石灰化、腫瘍組織の疎密、核の形態、泡沫細胞数=CD68 染色) の比較を行った。

(4) 画像所見からの術前化学療法の適応確認：IDH 変異、1p19q 共欠失、MGMT プロモーターメチル化との関連が過去に報告されている CT, MRI 上の 8 所見と、1p19q 共欠失、MGMT メチル化、IDH 変異の有無とを比較検討し、75%以上の陽性的中率を示した所見によるスコア化を検討した。

(5) 低悪性度神経膠腫における早期悪性転化例の分子生物学的特徴の検討：当施設で摘出手術が行われた grade II 神経膠腫約 120 症例を対象として、IDH 変異検索、CGH 法による染色体解析、MGMT メチル化検索、ATRX 染色、TERT プロモーター変異検索を行い、予後との比較検討を行う。

4. 研究成果

(1) 神経膠腫における分子生物学的分類と個別化治療の確立：乏突起膠細胞系グリオーマにおける予後因子とされてきた 1p19q 共欠失が、星細胞腫系グリオーマにおいても予後因子であり、星細胞腫系の組織学的所見を示しているも、1p19q 共欠失があれば、共欠失をもつ乏突起膠細胞系グリオーマと同等に良好な予後が期待できることを示した (Oncotarget 2015)。神経膠腫においては、1p19q 共欠失が、組織所見に関わらず、予後と相関する重要なマーカーであることを示した重要な報告と考えている。また、174 例のテント上神経膠腫において、染色体コピー数異常と IDH 変異との関係を検討したところ、IDH 変異神経膠腫では 1p19q 共欠失あるいは 7q 過剰が高頻度で認められ、IDH 野生型神経膠腫では、7 全長の過剰や 10q 欠失が高頻度で認められた。< IDH 変異/1p19q 共欠失 or 7q 過剰 > 神経膠腫は、< IDH 野生型/7 過剰 and/or 10q 欠失 > 神経膠腫よりも生存期間が延長していた。7 全長の過剰をもつ神経膠腫と 7q 過剰をもつ神経膠腫は、IDH 変異の有無や進行の早さの点で異なるため、7 全長の過剰は、7q 過剰に 7p 過剰が加わって生じるものではなく、両者は元来異なる subtype であることが示唆された (PLoS one 2015; Cancer Sci 2016)。

(2) 化学療法反応性の神経膠腫に対する neoadjuvant approach の有用性検証：Grade 2, 3 神経膠腫に対する、分子診断に基づいた、化学療法先行、残存腫瘍がある場合には化学

療法による腫瘍縮小後に摘出、のシリーズの治療成績を報告し、単なる chemotherapy only よりも、 upfront chemotherapy with the intension of second-look resection for initial incomplete resections の方が有望である可能性を報告した (J Neurooncol 2015)。神経膠腫に対する neoadjuvant chemotherapy の prospective study としては世界初の報告である。

(3) 化学療法による腫瘍縮小後の second-look removal 摘出標本における組織学的検索：化学療法による腫瘍縮小後の second-look 摘出標本では、初回摘出標本に比べて、統計学的に有意に MIB-1 標識率が低下し、CD68 標識の泡沫細胞数が低下することを報告した (第 33 回日本脳腫瘍病理学会)。今後、Glioma stem-like cell のマーカーである nestin 免疫染色や、化学療法薬による mismatch repair system への影響などを検討予定である。

(4) 画像所見からの術前化学療法の適応確認：研究方法の項で記載した 8 所見のうち、5 所見に基づく、1p19q スコアを確立し、学会報告した (第 34 回日本脳腫瘍病理学会)。以前に、石灰化と腫瘍の灰白質局在に基づく 1p19q 共欠失予測法を報告したが (Neurosurg Rev 2014)、sensitivity が低いことが問題であった。今回確立したスコア法では、sensitivity が 31% から 62% まで向上し、より広く 1p19q 共欠失をもつ神経膠腫を術前に予測可能となった。(2)、(4) の成果により、次のステップとしては、術前に画像所見で 1p19q 共欠失を予測することによる意図的な neoadjuvant strategy の proof-of-concept study を行う予定である。

(5) 低悪性度神経膠腫における早期悪性転化例の分子生物学的特徴の検討：当施設で摘出手術が行われた grade II 神経膠腫約 120 症例を対象として、IDH 変異検索、CGH 法による染色体解析、MGMT メチル化検索、ATRX 染色を行った。現在、TERT プロモーター変異検索中である、その後に予後との比較検討を行う。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

Hattori N, Hirose Y, Sasaki H, Nakae S, Hayashi S, Ohba S, Adachi K, Hayashi T, Nishiyama Y, Hasegawa M, Abe M, WHO grade II-III astrocytomas consist of genetically distinct tumor lineages, Cancer Sci, 査読有、2016 May 19 (Epub) DOI:10.1111/cas.12969

佐々木光, 吉田一成, 神経膠腫の分子診断と個別化治療, No Shinkei Geka (脳神経外科), 査読有、44 巻、3 号、2016、185-201

DOI:10.11477/mf.1436203256

Nakae S, Sasaki H, Hayashi S, Hattori N, Kumon M, Nishiyama Y, Adachi K, Nagahisa S, Hayashi T, Inamasu J, Abe M, Hasegawa M, Hirose Y, PCR-based Simple Subgrouping Is Validated for Classification of Gliomas and Defines Negative Prognostic Copy Number Aberrations in IDH Mutant Gliomas, PLoS ONE, 査読有、Vol. 10, No.11, 2015、e0142750

DOI:10.1371/journal.pone.0142750.

Kanamori H, Kitamura Y, Kimura T, Yoshida K, Sasaki H, Genetic characterization of skull base chondrosarcomas, J Neurosurg, 査読有、Vol.123, No.4, 2015、1036-41 DOI: 10.3171/2014.12.JNS142059.

Hayashi S, Sasaki H, Kimura T, Abe T, Nakamura T, Kitamura Y, Miwa T, Kameyama K, Hirose Y, Yoshida K, Molecular-genetic and clinical characteristics of gliomas with astrocytic appearance and total 1p19q loss in a single institutional consecutive cohort, Oncotarget, 査読有、Vol.6, No.18, 2015、15871-81 DOI:10.18632/oncotarget.3869

Sasaki H, Hirose Y, Yazaki T, Kitamura Y, Katayama M, Kimura T, Fujiwara H, Toda M, Ohira T, Yoshida K, Upfront chemotherapy and subsequent resection for molecularly defined gliomas, J Neuroonco, 査読有、Vol.124, No.1, 2015、127-135

DOI: 10.1007/s11060-015-1817-y
Nishiyama Y, Sasaki H, Nagahisa S, Adachi K, Hayashi T, Yoshida K, Kawase T, Hattori N, Murayama K, Abe M, Hasegawa M, Katada K, Hirose Y, Radiological features of supratentorial gliomas are associated with their genetic aberrations, Neurosurg Rev, 査読有、Vol.37, No.2, 2014、291-300

DOI:10.1007/s10143-013-0515-5.

Akimoto J, Sasaki H, Haraoka R, Nakajima N, Fukami S, Kohno M, A case of radiologically multicentric but genetically identical multiple glioblastomas, Brain Tumor Pathol, 査読有、Vol.31, No.2, 2014、113-117 DOI:10.1007/s10014-013-0517-x.

佐々木光, 西山悠也, 吉田一成, 脳腫瘍における術前補助療法、癌と化学療法、査読無、41 巻、6 号、2014、709-712

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25167571>

佐々木光, グリオーマに対する化学療法- 最新のエビデンスを中心に -, 脳神経外科ジャーナル, 査読有, 23 巻, 7 号, 2014, 547-558

<http://ci.nii.ac.jp/naid/130004842124>

Kitamura Y, Sasaki H, Hashiguchi A, Momoshima S, Shidoh S, Yoshida K, Supratentorial neurenteric cyst with spontaneous repetitive intracystic hemorrhage mimicking brain abscess: a case report, *Neurosurg Rev*, 査読有, Vol.37, No.1, 2014, 153-159

DOI: 10.1007/s10143-013-0476-8.

Hirose Y, Sasaki H, Abe M, Hattori N, Adachi K, Nishiyama Y, Nagahisa S, Hayashi T, Hasegawa M, Yoshida K, Subgrouping of gliomas on the basis of genetic profiles, *Brain Tumor Pathol*, 査読有, Vol.30, No.4, 2013, 203-208

DOI:10.1007/s10014-013-0148-y

Kitamura Y, Sasaki H, Kimura T, Miwa T, Takahashi S, Kawase T, Yoshida K, Molecular and clinical risk factors for recurrence of skull base chordomas: gain on chromosome 2p, expression of brachyury, and lack of irradiation negatively correlate with patient prognosis, *J Neuropathol Exp Neurol*, 査読有, Vol.72, No.9, 2013, 816-823

DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182a065d0.

Kitamura Y, Akiyama T, Sasaki H, Hayashi Y, Yoshida K, Optic nerve seeding of atypical meningiomas presenting with subacute visual loss: two case reports with genetic characterization, *J Neurosurg*, 査読有, Vol.119, No.2, 2013, 494-498

DOI: 10.3171/2013.1.JNS121533.

Nagahisa S, Watabe T, Sasaki H, Nishiyama Y, Hayashi T, Hasegawa M, Hirose Y, Surgical navigation-assisted endoscopic biopsy is feasible for safe and reliable diagnosis of unresectable solid brain tumors, *Neurosurg Rev*, 査読有, Vol.36, No.4, 2013, 595-601

DOI: 10.1007/s10143-013-0467-9.

[学会発表](計 31 件)

佐々木光, 神経膠腫の分子診断と個別化治療, *Neuro Oncology Central* 2016(招

待講演)、2016年3月5日、安保ホール(愛知県名古屋市)

佐々木光, Molecular classification and personalized treatment of gliomas (神経膠腫の分子生物学的分類と個別化治療)、第20回新潟脳腫瘍研究会(招待講演)、2015年12月11日、朱鷺メッセ(新潟県新潟市)

中川佑, 佐々木光, 戸田正博, 大平貴之, 河瀬斌, 吉田一成, 尾原健太郎, 亀山香織, Glioblastoma 長期生存例の分子生物学的解析を含めた検討, 第33回日本脳腫瘍学会, 2015年12月7日, グランドプリンスホテル京都(京都府京都市)

Hayashi S, Sasaki H, Kitamura Y, Hirose Y, Yoshida K, Molecular-genetic and clinicopathological prognostic factors in patients with gliomas showing total 1p19q loss, The 20th Annual Meeting of the Society for Neuro-Oncology(国際学会)2015年11月21日, San Antonio(USA)

Tamura R, Miyake K, Tanaka T, Tabei Y, Ohara k, Sampetean O, Kohno M, Mizutani K, Yamamoto Y, Tamiya T, Yoshida K, Sasaki H,

Histopathological investigation of glioblastomas resected under neoadjuvant bevacizumab treatment, The 20th Annual Meeting of the Society for Neuro-Oncology(国際学会), 2015年11月20日, San Antonio(USA)

中川佑, 佐々木光, 戸田正博, 大平貴之, 河瀬斌, 吉田一成, 尾原健太郎, 亀山香織, Glioblastoma 長期生存例の分子生物学的解析を含めた検討, 第16回日本分子脳神経外科学会, 2015年8月29日, アクトシティ浜松コンgresセンター(静岡県浜松市)

田村亮太, 三宅啓介, 田中俊英, 田部井勇介, 尾原健太郎, 河野まや, 山本洋平, 田宮隆, 佐々木光, 吉田一成, 悪性神経膠腫に対するベバシズマブ(BEV)術前化学療法: BEVコントロール下摘出腫瘍の病理組織学的検討, 第33回日本脳腫瘍病理学会, 2015年5月29日, JRホテルクレメント高松(香川県高松市)

佐々木光, 尾原健太郎, 吉田一成, アルキル化剤による腫瘍縮小後に摘出された神経膠腫標本における病理組織学的検討, 第33回日本脳腫瘍病理学会, 2015年5月29日, JRホテルクレメント高松(香川県高松市)

中江俊介, 山城 慧, 服部夏樹, 佐々木光, 森谷茂太, 我那覇司, 大枝基樹, 西山悠也, 安達一英, 長久伸也, 林 拓郎, 安倍雅人, 長谷川光広, 廣瀬雄一, PCR法単独でのグリオーマの遺伝子診断の試み, 第32回日本脳腫瘍学会学術集会, 2014年12月1日, シェラトン・グラン

デ・トーキョーベイ・ホテル(千葉県浦安市)
林佐衣子、佐々木光、木村徳宏、中村 匠、北村洋平、三輪 点、亀山香織、廣瀬雄一、吉田一成、1p19q codeleted gliomaにおける予後因子の検討、第32回日本脳腫瘍学会学術集会、2014年12月1日、シェラトン・グランデ・トーキョーベイ・ホテル(千葉県浦安市)
Hayashi S, Sasaki H, Kimura T, Kameyama K, Nakamura T, Kitamura Y, Miwa T, Hirose Y, Yoshida K, Molecular-genetic and clinical characteristics of the “astrocytic” gliomas with total 1p19q loss, 19th Annual Meeting of the Society for Neuro-Oncology, 2014年11月16日、Miami (USA)
佐々木光、Molecular classification and personalized treatment of gliomas (分子生物学的分類に基づくグリオーマの個別化治療)、第8回鹿児島脳腫瘍セミナー(招待講演)、2014年11月7日、城山観光ホテル(鹿児島県鹿児島市)
佐々木光、矢崎貴仁、木村徳宏、藤原広和、北村洋平、片山 真、戸田正博、大平貴之、廣瀬雄一、吉田一成、分子診断に基づくグリオーマに対する術前化学療法、日本脳神経外科学会第73回学術総会、2014年10月9日、グランドプリンスホテル新高輪(東京都品川区)
林佐衣子、佐々木光、木村徳宏、亀山香織、中村 匠、北村洋平、三輪 点、廣瀬雄一、吉田一成、1p19q codeleted gliomaにおける予後因子の検討、第15回日本分子脳神経外科学会、2014年9月26日、大手門パルズ(山形県山形市)
中江俊介、山城 慧、服部夏樹、佐々木光、森谷茂太、我那覇司、大枝基樹、西山悠也、安達一英、長久伸也、林 拓郎、安倍雅人、長谷川光広、廣瀬雄一、PCR法単独でのグリオーマの遺伝学的分類の試み、第15回日本分子脳神経外科学会、2014年9月26日、大手門パルズ(山形県山形市)
中川 佑、佐々木光、戸田正博、大平貴之、河瀬 斌、吉田一成、Glioblastoma長期生存例の検討、第19回日本脳腫瘍の外科学会、2014年9月12日、東京ドームホテル(東京都文京区)
佐々木光、西山悠也、木村徳宏、藤原広和、廣瀬雄一、吉田一成、画像所見に基づく術前分子診断と化学療法感受性グリオーマの計画的摘出、第19回日本脳腫瘍の外科学会、2014年9月12日、東京ドームホテル(東京都文京区)
Sasaki H, Hirose Y, Yazaki T, Fujiwara H, Kitamura Y, Katayama M, Toda M, Ohira T, Yoshida K, Molecular-guided neoadjuvant approach for

chemosensitive gliomas, 20th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, 2014年7月23日、Truckee (USA)
Hirose Y, Sasaki H, Astrocytic tumors with gain on 7q and those with gain of whole chromosome 7 belong to distinct subgroups characterized by various genetic factors including IDH1 and TP53, 20th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, 2014年7月21日、Truckee (USA)
中江俊介、服部夏樹、佐々木光、西山悠也、安達一英、長久伸也、林 拓郎、安倍雅人、長谷川光広、廣瀬雄一、PCR法によるグリオーマの遺伝学的分類の試み、第32回日本脳腫瘍病理学会学術集会、2014年5月23日、あわぎんホール(徳島県郷土文化会館)(徳島県徳島市)
21 林佐衣子、佐々木光、木村徳宏、亀山香織、中村 匠、北村洋平、三輪 点、廣瀬雄一、吉田一成、1p19q 共欠失をもつ”astrocytic”gliomaの分子生物学的および臨床的特徴、第32回日本脳腫瘍病理学会学術集会、2014年5月23日、あわぎんホール(徳島県郷土文化会館)(徳島県徳島市)
22 林佐衣子、佐々木光、木村徳宏、亀山香織、中村 匠、北村洋平、三輪 点、廣瀬雄一、吉田一成、1p/19q codeleted gliomaにおける予後因子の検討、第31回日本脳腫瘍学会学術集会、2013年12月9日、フェニックス・シーガイア・リゾート(宮崎県宮崎市)
23 Adachi K, Sasaki H, Nagahisa S, Yoshida K, Hattori N, Nishiyama Y, Kawase T, Hasegawa M, Abe M, Hirose Y, Consideration of relationships between genetic abnormality and clinical picture in glioma without +7 and -1p/19q, 4th Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology, 2013年11月23日、San Francisco (USA)
24 Hayashi S, Sasaki H, Kimura T, Nakamura T, Miwa T, Hirose Y, Yoshida K, Survey of the prognostic factors in 1p/19q codeleted gliomas, 4th Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology, 2013年11月23日、San Francisco (USA)
25 Miwa T, Oi S, Nonaka Y, Sasaki H, Yoshida K, None or little number of chromosomal aberrations detected by comparative genomic hybridization in fetal brain tumors, 4th Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology, 2013年11月22日、San Francisco (USA)
26 Sasaki H, Nishiyama Y, Yoshida K,

Hirose Y, Neoadjuvant chemotherapy and staged removal of chemosensitive glioma based on preoperative molecular diagnosis by imaging characteristics, 4th Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology, 2013年11月22日、San Francisco (USA)

- 27 佐々木光、西山悠也、木村徳宏、吉田一成、廣瀬雄一、画像所見に基づく術前分子診断と化学療法感受性グリオーマの計画的摘出、日本脳神経外科学会第72回学術総会、2013年10月18日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- 28 佐々木光、廣瀬雄一、矢崎貴仁、片山 真、北村洋平、戸田正博、大平貴之、吉田一成、Gliomaに対する遺伝子診断に基づくneoadjuvant approach、第18回日本脳腫瘍の外科学会、2013年9月19日、大津プリンスホテル(滋賀県大津市)
- 29 Hirose Y, Sasaki H, Adachi K, Nagahisa S, Hayashi T, Nishiyama Y, Hattori N, Yamada Y, Hasegawa M, Yoshida K, Management of Gliomas According to Their Lineage Defined by Genetic Profiles, 15th World Congress of Neurosurgery, 2013年9月8日、Seoul (Korea)
- 30 北村洋平、佐々木光、木村徳宏、三輪 点、高橋里史、河瀬 斌、吉田一成、頭蓋底脊索腫の分子生物学的特徴と予後因子の検討、第25回日本頭蓋底外科学会、2013年6月25日、名古屋東急ホテル(愛知県名古屋市)
- 31 林佐衣子、佐々木光、木村徳宏、中村 匠、三輪 点、廣瀬雄一、吉田一成、1p/19q codeleted gliomaにおける分子生物学的特徴の検討、第31回日本脳腫瘍病理学会、2013年5月25日、KFC Hall 国際ファッションセンター(東京都墨田区)

〔図書〕(計 1 件)

佐々木光、尾原健太郎、金芳堂、脳神経外科学 II 改訂12版、11章 脳腫瘍、4脳腫瘍各論 上衣系腫瘍、2015、17

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

研究紹介ホームページ:

<http://www.neurosurgery.med.keio.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

吉田 一成 (YOSHIDA, Kazunari)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号: 70166940

(2)研究分担者

佐々木 光 (SASAKI, Hikaru)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号: 70245512