

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26293321

研究課題名(和文) 悪性神経膠腫のゲノム・エピゲノム変化による腫瘍進化機構の解明と新規標的療法の開発

研究課題名(英文) Mechanistic insight into malignant transformation and therapeutic strategies based on the comparative multi-omics analysis of primary and recurrent gliomas

研究代表者

武笠 晃丈 (Mukasa, Akitake)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授

研究者番号：90463869

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：神経膠腫の悪性化機序を理解し、これに対応した治療戦略を構築するため、次世代シーケンサーなどを用いたオミクス解析技術を駆使し、再発・悪性転化を遂げた神経膠腫の初発・再発時の計122腫瘍検体の比較解析を行った。悪性転化に伴うメチル化の変化では、G-CIMPの特定のゲノムDNA領域の脱メチルが特徴的であった。これら脱メチル化領域は遺伝子の転写調整には無関係である部位に多かった。悪性化に伴い発現変化している遺伝子は、細胞周期に関連したものが多かった。Temozolomide治療後の hypermutator phenotype が観察されるほか、PI3K-AKT経路関連分子の遺伝子異常を高率に認めた。

研究成果の概要(英文)：To understand the changes of the molecular profile during tumor progression and to develop a proper treatment strategy, multi “omics” analysis was performed in approximately 122 gliomas that includes 22 paired samples of primary and recurrent tumors with exome sequencing and RNA-sequencing, as well as Infinium 450K methylation chip. The integrated bioinformatics analysis revealed that a large proportion of recurrent tumors had markedly different set of mutations and showed branched evolution pattern. Some malignantly transformed diffuse astrocytomas previously treated by temozolomide acquired numerous de novo mutations accompanying mutations in mismatch repair genes and showed a “hypermutator phenotype”. Genome-wide DNA methylation analysis revealed characteristic DNA demethylation during malignant progression in a subset diffuse astrocytomas. Interestingly, we found that most loci that were demethylated during malignant progression were located outside of CpG islands.

研究分野：脳腫瘍

キーワード：悪性神経膠腫 ゲノム エピゲノム 腫瘍内多様性 治療抵抗性

1. 研究開始当初の背景

悪性神経膠腫は、種々の治療に抵抗性の難治性の悪性腫瘍であるが、その原因としては、腫瘍の極めて多様な性質が1つにあげられる。神経膠腫の治療抵抗性の根源の一つは、種々の治療に抗することの出来るようなゲノム・エピゲノム変化に基づく腫瘍進化が、腫瘍内で絶えず生じていることによると考えられる。研究代表者(武笠)らは、以前より悪性神経膠腫の腫瘍内不均一性に着目し、その病態をゲノム・エピゲノム解析を基軸に解析してきた。具体的には、網羅的ゲノム及びエピゲノム解析にて、低悪性度神経膠腫の初発時腫瘍検体と悪性化・再発時検体をペアで比較、腫瘍内に高悪性度と低悪性度の部分を併せ持つ単一腫瘍内での比較、膠芽腫の初発時と初期治療後再発例の手術検体の比較を行ってきた。そこで本研究は、これまで行ったゲノム・エピゲノム解析を統合的に発展させることを目的として立案した。

2. 研究の目的

研究代表者(武笠)らは、これまで、次世代シーケンサーによる網羅的ゲノム異常解析及びゲノムワイドメチル化解析により、腫瘍進化の過程である組織内多様性と、悪性化に伴うゲノム・エピゲノムの変化の病態の解析研究を遂行してきた。本研究ではそれら成果をさらに発展させ、1)悪性化・治療抵抗性の原因となる腫瘍進化のメカニズム解明、2)腫瘍進化により生じる生存・増殖・治療抵抗性賦与シグナルの同定を行う。そして、それら知見をもとに、3)腫瘍進化とそれによる悪性化シグナルを特異的・効率的に阻害できる治療法の開発を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

1)これまでに同定した腫瘍進化・悪性化に関連して生じるゲノム・エピゲノムプロファイルの原因を同定するため、腫瘍内不均一モデルとなる検体ペアを、全ゲノムシーケンシング、RNA-seq、ChIP-seqなどにて比較解析することで、ゲノム非コード領域(IncRNA等)を含めたゲノム・遺伝子異常を同定する。

2)腫瘍進化・悪性化に伴う生存・増殖・治療抵抗性賦与シグナルの同定を行うため、トランスクリプトーム解析及び、主要なシグナル伝達経路の活性化につき検証を行う。

3)上記1)、2)にて同定された、腫瘍進化・悪性化に関連したゲノム・エピゲノム・蛋白異常や、これらが関連するシグナル伝達経路異常に対する標的療法を開発するため、細胞及び動物モデルを利用し、これら異常が引き起こす病態解析と、それに対する抗腫瘍治療の効果を評価する。

4. 研究成果

(1)悪性転化に伴うメチル化変化の同定
神経膠腫の治療抵抗性の原因となってい

る、治療または自然経過による腫瘍進化に伴うゲノム・エピゲノム変化を同定するため、これまで、網羅的ゲノム配列解析(エクソームシーケンシング)やゲノムワイドメチル化解析(Infinium beadchip)による解析を施行してきた。今回、これらに加えて、次世代シーケンサーであるIllumina HiSeqによるRNAシーケンシングを施行して、神経膠腫悪性転化や腫瘍内悪性化進行にともなう、遺伝子発現の変化につきIncRNAの発現変化も含めて解析を施行した。

網羅的ゲノム変化によると、悪性転化に伴い hypermutator という著明に遺伝子変異が蓄積する一群が存在することをこれまで明らかにしてきたが、網羅的DNAメチル化プロファイル解析では、これらの症例を含む一群は、G-CIMPとして知られる低悪性度神経膠腫のゲノムワイドDNAメチル化領域の一部に、特徴的なゲノムワイドな脱メチル化を認める症例を認め、これらの症例がIDH変異を有するアストロサイトーマの悪性化例であるということを確認した。

特徴的な脱メチル化をゲノム領域に認め、かつ脱メチル化された遺伝子がRNA-seq解析結果にて高発現している分子の数は極めて少なかったが、これは、多くの脱メチル化が、プロモーターなどの遺伝子制御領域に生じることが少ないためであると考えられた。神経幹細胞のRepli-seq解析データを用いてさらに解析すると、脱メチル化が生じている領域は細胞分裂時にDNAの複製が遅れている部位に多いことが分かり、悪性化にともなうpassiveな現象であると推察された。この仮説は、DNMTなどDNAメチル化に関わる分子の発現は大きな変化がなかったことから支持される。DNA脱メチル化と発現上昇の両者を認める遺伝子は数が少なかったが、なかには、IGF2BP3遺伝子のようにグリオーマの悪性化と関連が示唆される分子の上昇も認められている。悪性化したグリオーマには、RB経路やAkt-mTOR経路の異常に加え、METの融合遺伝子も認められ、これらの異常がグリオーマの悪性化に関与していると考えられ、治療標的候補として、今後のさらなる検討が期待された。

(2)腫瘍内悪性化進行に伴う遺伝子発現の変化の検討

神経膠腫悪性転化や腫瘍内悪性化進行に伴う遺伝子発現の変化につき検討を行った。RNA-seqの結果では、低悪性度神経膠腫はproneural typeの遺伝子発現パターンを示していることが明らかになり、これが悪性化に伴って、同じproneural typeではあるものの、悪性度の高い膠芽腫型のproneural typeと共通した、特徴的な遺伝子発現変化を示すことがあきらかとなった。このような特徴的な遺伝子発現に代表される経路は、これら悪性転化した神経膠腫の良い治療標的になるものと期待された。

Enriched GO term	p-value
cell cycle	2.03E-68
chromosome segregation	1.52E-27
spindle organization	4.88E-17

悪性転化例にて発現が上昇する遺伝子のGO解析

初発時と比較して再発時に発現が変化する遺伝子を抽出し、オントロジー解析を行うことで、悪性転化に伴い発現が上昇する遺伝子は、細胞周期制御や有糸分裂に関連したものが多くことが明らかとなった。また、幹細胞に発現している遺伝子の発現上昇が認められることも明らかになった。オミクス統合解析を行うことで、これら分子の発現亢進を認める腫瘍の多くで、ゲノムの脱メチル化とRB経路関連の遺伝子異常を認めており、これらの経路が新たな治療標的になる可能性が示唆された。

(3) 腫瘍内多様性の検討

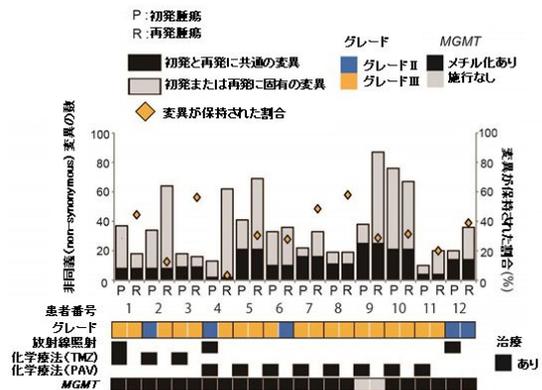
同一腫瘍内の複数箇所から検体サンプリングを行い、遺伝子変異の腫瘍内比較解析をすることで、グリオーマ単一腫瘍内のゲノム進化が branched evolution の様式で引き起こされていることが明らかとなった。この際、共通して認められる遺伝子変異はごく少数で、低悪性度神経膠腫に共通に認められる IDH1 遺伝子変異の他、星細胞腫では p53 遺伝子変異、ATRX 遺伝子変異が主立ったものであった。

(4) オリゴデンドログリオーマの解析

オリゴデンドログリオーマにおける比較オミクス解析においては、アストロサイトーマ同様に、初発時・再発時に共通した遺伝子変異やゲノム異常は少数で、IDH 遺伝子変異、染色体 1p19q 欠損、TERT プロモーター変異程度しか、高頻度に共通してみられるものではなく、多くの再発腫瘍は、独自に新たな遺伝子変異を有しており、branched evolution の様式をとっていることが明らかとなった。アストロサイトーマにおいては、遺伝子変異の数が、治療後の再発時に急激に増加した hypermutator phenotype が生じることを、以前の研究結果より見いだしていたが、オリゴデンドログリオーマにおいては、放射線や化学療法の治療後の再発であっても hypermutator になっている症例は認めなかった。

網羅的なメチル化解析の結果においても、初発時と再発時のパターンは非常に似ており、オリゴデンドログリオーマは、アストロサイトーマと比較して、急激な増殖へと至るような遺伝子やゲノムの変化を来しづらいたことがわかった。同一腫瘍(オリゴデンドログリオーマ)の複数箇所からの比較オミクス解析において、時間的な変化と同様、空間的

に著明な遺伝子変化を来すことが明らかとなった。オリゴデンドログリオーマの再発時に共通して認める異常は、FUBP1 遺伝子変異や、9p21 の欠損など少数であったが、これらは治療標的の候補として、今後の検討が期待された。



図：初発・再発オリゴデンドログリオーマのエクソームシーケンス比較解析

5. 主な発表論文等

(代表、分担及び連携研究者に下線)

[雑誌論文](計 23 件)

Shinojima N, Fujimoto K, Makino K, ..., Mukasa A. Clinical significance of polyglutamylation in primary central nervous system lymphoma. Acta Neuropathol Commun. 査読有、2018;6(1):15. doi: 10.1186/s40478-018-0522-4.

Wakabayashi T, Natsume A, Mizusawa J, ..., (29 番目) Mukasa A, et al.; Members of Japan Clinical Oncology Group Brain Tumor Study Group (JCOG-BTSG). JCOG0911 INTEGRA study: a randomized screening phase II trial of interferon plus temozolomide in comparison with temozolomide alone for newly diagnosed glioblastoma. J Neurooncol. 査読有、2018. doi: 10.1007/s11060-018-2831-7.

Komuro A, Raja E, Iwata C, ..., (14 番目), Mukasa A, et al. Identification of a novel fusion gene HMGA2-EGFR in glioblastoma. Int J Cancer. 査読有、2018;142(8):1627-1639. doi: 10.1002/ijc.31179.

Otani R, Mukasa A, Shin M, Omata M, Takayanagi S, Tanaka S, et al. Brachyury gene copy number gain and activation of the PI3K/Akt pathway: association with upregulation of oncogenic Brachyury expression in skull base chordoma. J Neurosurg. 査読有、2018;128(5):1428-1437. doi: 10.3171/2016.12.JNS161444.

武笠晃丈 神経膠腫の不均一性による治療抵抗性とその治療戦略 がん不均一性を理解し治療抵抗性に挑む 実験医学. 査読無、2018年増刊号. 36(2):307-313,

- 2018.
- Nomura M, Mukasa A, Nagae G, et al. Distinct molecular profile of diffuse cerebellar gliomas. *Acta Neuropathol.* 査読有、2017;134(6):941-956. doi:10.1007/s00401-017-1771-1.
- Takayanagi S, Mukasa A, Tanaka S, et al. Differences in genetic and epigenetic alterations between von Hippel-Lindau disease-related and sporadic hemangioblastomas of the central nervous system. *Neuro Oncol.* 査読有、2017;19(9):1228-1236. doi:10.1093/neuonc/nox034.
- Aihara K, Mukasa A, Nagae G, et al. Genetic and epigenetic stability of oligodendrogliomas at recurrence. *Acta Neuropathol Commun.* 査読有、2017;5(1):18. doi:10.1186/s40478-017-0422-z.
- Nakamura T, Yamashita S, Fukumura K, ..., (21 番目) Mukasa A, et al. Genome-wide DNA methylation profiling identifies primary central nervous system lymphoma as a distinct entity different from systemic diffuse large B-cell lymphoma. *Acta Neuropathol.* 査読有、2017;133(2):321-324. doi:10.1007/s00401-016-1664-8.
- Takahashi M, Soma T, Mukasa A, et al. An automated voxel-based method for calculating the reference value for a brain tumour metabolic index using (18)F-FDG-PET and (11)C-methionine PET. *Ann Nucl Med.* 査読有、2017;31(3):250-259. doi:10.1007/s12149-017-1153-8.
- Takai K, Tanaka S, Sota T, Mukasa A, et al. Spinal Cord Astrocytoma with Isocitrate Dehydrogenase 1 Gene Mutation. *World Neurosurg.* 査読有、2017;108:991.e13-991.e16. doi:10.1016/j.wneu.2017.08.142.
- 武笠晃文 脳腫瘍におけるヒストン H3K27M 変異の意義 *Neuro-Oncology の進歩 (Progress in Neuro-Oncology)* 査読有、Vol.24-1 7-17, 2017
- Arita H, Yamasaki K, Matsushita Y, Nakamura T, Shimokawa A, Takami H, Tanaka S, Mukasa A, et al. A combination of TERT promoter mutation and MGMT methylation status predicts clinically relevant subgroups of newly diagnosed glioblastomas. *Acta Neuropathol Commun.* 査読有、2016;4(1):79. doi:10.1186/s40478-016-0351-2.
- Furuse M, Nonoguchi N, Kuroiwa T, ..., (20 番目) Mukasa A, et al. A prospective, multicentre, single-arm clinical trial of bevacizumab for patients with surgically untreatable, symptomatic brain radiation necrosis. *Neurooncol Pract.* 査読有、2016;3(4):272-280.
- Fukumura K, Kawazu M, Kojima S, Ueno T, ..., (16 番目) Mukasa A, et al. Genomic characterization of primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol.* 査読有、2016;131(6):865-75. doi:10.1007/s00401-016-1536-2.
- Ikemura M, Shibahara J, Mukasa A, et al. Utility of ATRX immunohistochemistry in diagnosis of adult diffuse gliomas. *Histopathology.* 査読有、2016;69(2):260-7. doi:10.1111/his.12927
- Nagashima H, Tanaka K, Sasayama T, ..., (8 番目) Mukasa A, et al. Diagnostic value of glutamate with 2-hydroxyglutarate in magnetic resonance spectroscopy for IDH1 mutant glioma. *Neuro Oncol.* 査読有、2016;18(11):1559-1568.
- van Thuijl HF, Mazon T, Johnson BE, ..., (15 番目) Mukasa A, et al. Evolution of DNA repair defects during malignant progression of low-grade gliomas after temozolomide treatment. *Acta Neuropathol.* 査読有、2015;129(4):597-607. doi:10.1007/s00401-015-1403-6.
- Takai H, Masuda K, Sato T, ..., (16 番目) Mukasa A, et al. 5-Hydroxymethylcytosine plays a critical role in glioblastomagenesis by recruiting the CHTOP-methylosome complex. *Cell Rep.* 査読有、2014;9(1):48-60. doi:10.1016/j.celrep.2014.08.071.
- Takami H, Mukasa A, Ikemura M, et al. Findings from positron emission tomography and genetic analyses for cerebellar liponeurocytoma. *Brain Tumor Pathol.* 査読有、2015;32(3):210-5. doi:10.1007/s10014-014-0210-4.
- 21 Fukushima S, Otsuka A, Suzuki T, Yanagisawa T, Mishima K, (6 番目) Mukasa A, et al.; Intracranial Germ Cell Tumor Genome Analysis Consortium (iGCT Consortium). Mutually exclusive mutations of KIT and RAS are associated with KIT mRNA expression and chromosomal instability in primary intracranial pure germinomas. *Acta Neuropathol.* 査読有、2014;127(6):911-25. doi:10.1007/s00401-014-1247-5.
- 22 武笠晃文 がんゲノムの多様性解析と

- 治療への展開. がんゲノム研究・分子標的 最前線 実験医学. 査読無、2014年7月増刊号. 32(12):102-109, 2014.
- 23 武笠晃丈 がんの進展・治療に伴うゲノム変化. がんゲノム研究の進歩 査読無、医学のあゆみ. 249 (10): 1099-1104, 2014.

[学会発表](計 30件)

武笠晃丈, 野村昌志, 齊藤邦昭, 相原功輝, 永江玄太, 上田 宏生, 山本 尚吾, 辰野 健二, 根城 堯英, 高橋 慧, 高柳俊作, 田中將太, 他 初発・再発神経膠腫のマルチオミクス比較解析から考える悪性転化機序とその治療戦略(シンポジウム・口演) 第35日本脳腫瘍学会 サポートホール高松 高松市(香川) 2017.11.26 (26-28)

Mukasa A, Nomura M, Saito K, Aihara K, Nagae G, Nejo T, Tanaka S, et al. (Oral) Characteristic molecular profile changes in primary and recurrent gliomas depending on their histopathology 22nd Annual Meeting of the Society of Neuro-Oncology (Marriott Marquis Hotel, San Francisco, CA, USA) 2017.11.19.(16-19)

Mukasa A, Aihara K, Nomura M, Tanaka S, et al. The 14th Meeting of the Asian Society for Neuro-Oncology. (Oral) Genetic and epigenetic stability of oligodendrogliomas at recurrence. Knowledge Capital Congrès Convention Center, 大阪市(大阪府) 2017.10.31(29-31)

Mukasa A, Nomura M, Saito K, Koki Aihara K, Nagae G, Nejo T, Takayanagi S, Tanaka S, et al. Integrated and comparative multi-omics analysis of primary and recurrent glioma and its clinical application (シンポジウム・口演) 第76回日本脳神経外科学会 名古屋国際会議場 名古屋市(愛知県) 2017.10.13.(12-14)

Mukasa A. Spatial Heterogeneity of Molecular Profiles in Gliomas and its Implications for Cell-of-Origin and Targeted Therapy (招待講演)(Oral) The 72nd Fujihara Seminar Grand Hotel New Oji 苫小牧/北海道 2017/9/14 (13-15)

武笠晃丈, 相原功輝, 野村昌志, 田中將太, 他. 再発 oligodendroglioma のゲノム・エピゲノムの安定性(シンポジウム) 第34回日本脳腫瘍病理学会 栃木県総合文化センター 宇都宮/栃木県 2017/5/19 (19-20).

Mukasa A, Saito K, Tanaka S, et al. The characteristics of molecular profile changes in recurrent lower grade gliomas and their implication for therapeutic strategy (poster) 5th Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology Societies (WFNOS), Kongresshaus Zurich/ Switzerland 2017/5/5(4-7).

武笠晃丈 遺伝子プロファイル解析から考える神経膠腫の診断と治療戦略 2016 Temozolomide Forum in HIROSHIMA 2016 リーガロイヤルホテル広島(広島県・広島市) 2016-12-13 招待講演

Mukasa A, Aihara K, Nagae G, Shibahara J, Tanaka S, et al. Molecular pathological analysis on IDH-wildtype adult low-grade gliomas 2016 21th Annual Meeting of the Society of Neuro-Oncology Farimont Scottsdale Princess Hotel (Scottsdale, Arizona, USA) 2016-11-19 国際学会

Mukasa A Influence of anticancer therapy on clonal evolution and intratumoral heterogeneity of gliomas 2016 75rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市) 2016-10-08 招待講演

武笠晃丈, 相原功輝, 齊藤邦昭, 永江玄太, 野村昌志, 根城 堯英, 高柳俊作, 田中將太, 他 再発神経膠腫の分子遺伝学的変化に基づく治療戦略の構築 2016 第75回日本脳神経外科学会 福岡国際会議(福岡県・福岡市) 2016-09-30

武笠晃丈 グリオーマのゲノム多様性とクローン進化に及ぼす抗がん治療の影響 2016 第21回脳腫瘍の外科学会 虎ノ門ヒルズフォーラム(東京都・港区) 2016-09-09 招待講演

武笠晃丈 マルチオミクス解析からみたグリオーマの多様性とその治療における意義 2016 先端脳腫瘍治療シンポジウム 2016 MSD 株式会社 仙台事務所(宮城県・仙台市) 2016-06-01 招待講演

武笠晃丈, 齊藤延人 A multidisciplinary approach to the treatment of brain tumor. 2016 第57回日本神経学会学術大会神戸コンベンションセンター(兵庫県・神戸市) 2016-05-18 招待講演

Mukasa A, Saito K, Aihara K, Nagae G, Tanaka S, et al. Genome-wide methylation analysis identifies genomic DNA demethylation during malignant progression of gliomas 2016

- 21st International Conference on Brain Tumor Research and Therapy 万国津梁館 (沖縄県・名護市)2016-04-12 国際共著/国際学会である / 招待講演
武笠晃丈、相原功輝、高柳俊作、田中將太、他 IDH 遺伝子変異を有さない成人びまん性低悪性度神経膠腫の分子病理学的解析 第 33 回日本脳腫瘍学会 京都府・京都市 2015-12-07
- 武笠晃丈 神経膠腫の悪性化とゲノム進化—新たな治療法開発へ— 第 53 回日本癌治療学会学術集会 京都府・京都市 2015-10-30 招待講演
- 武笠晃丈 神経膠腫の時間的・空間的な多様性からみた治療戦略の展望 第 74 回日本脳神経外科学会 北海道・札幌市 2015-10-14 招待講演
- 武笠晃丈 グリオーマの遺伝子診断と治療戦略 第 16 回日本分子脳神経外科学会 静岡県・浜松市 2015-08-28 招待講演
- Mukasa A Clonal Evolution and Intratumoral Heterogeneity of Glioma The 1st TGU Medical Symposium of The University of Chicago The University of Tokyo 東京都・文京区 2015-06-30 国際共著/国際学会である / 招待講演
- 21 武笠晃丈 ゲノム解析から考える低悪性度神経膠腫の治療戦略の問題点 第 29 回東京脳腫瘍治療懇話会 東京都 2015-06-19 招待講演
- 22 Mukasa A, Saito K, Aihara K, Nagae G, Omata M, Otani R, Takayanagi S, Tanaka S, et al. DNA methylation profile analysis of gliomas revealed a change in methylation status during malignant progression American Association for Cancer Research(AACR) Annual Meeting 2015 Philadelphia ・米国 2015-04-20
- 23 武笠晃丈、齊藤邦昭、相原功輝、永江玄太、Johnson BE、高柳俊作、大谷亮平、田中將太、他 神経膠腫悪性転化症例のオミクス解析から考える個別化治療戦略 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会 千葉県浦安市 2014-11-30 - 2014-12-02
- 24 武笠晃丈 グリオーマの発生・進展にかかわるエピゲノム異常 2014 第 37 回日本分子生物学会神奈川県・横浜市 2014-11-25 - 2014-11-27 招待講演
- 25 武笠晃丈 グリオーマの腫瘍内多様性に及ぼす抗がん治療の影響 第 87 回日本生化学大会 京都府・京都市 2014-10-15 - 2014-10-18 招待講演
- 26 武笠晃丈、相原功輝、齊藤邦昭、他 化学療法剤による神経膠腫ゲノム不安定性の加速の可能性 第 73 回日本脳神経外科学会 東京都 2014-10-09 - 2014-10-11
- 27 武笠晃丈 Clonal evolution of glioma induced by anti-cancer therapy 第 73 回日本癌学会 神奈川県・横浜市 2014-09-25 - 2014-09-27 招待講演
- 28 武笠晃丈 グリオーマゲノム解析がもたらす治療戦略構築へのヒント 第 19 回北海道脳腫瘍治療研究会北海道・札幌市 2014-07-05 招待講演
- 29 武笠晃丈 化学療法がもたらすがんゲノム不安定性の加速 第 18 回 日本がん分子標的治療学会 宮城県・仙台市 2014-06-26 - 2014-06-27 招待講演
- 30 武笠晃丈 ゲノム解析により明らかとなる神経膠腫の多様性と、その治療・悪性化にかかわる問題点 第 9 回 脳腫瘍の基礎シンポジウム 東京都 2014-04-26 招待講演
- 〔図書〕(計 3 件)
- 武笠晃丈 上衣系腫瘍 グリオーマ治療の Decision Making 脳神経外科診療プラクティス 文光堂 59-63, 2016.
- 武笠晃丈、田中將太、齊藤延人 脳腫瘍の部位別発症頻度と問題点 脳腫瘍学 日本臨床 2016 年 9 月増刊号 95-99, 2016
- 武笠晃丈(日本脳神経外科学会、日本病理学会 分担執筆) 治療効果の判定方法、金原出版、脳腫瘍取扱い規約 第 4 版、2018、22-33
- 〔産業財産権〕
- 出願状況(計 0 件): 該当なし
取得状況(計 0 件): 該当なし
- 〔その他〕ホームページ等: 該当なし
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
武笠 晃丈 (MUKASA, Akitake)
熊本大学・大学院生命科学研究所(医)・教授
研究者番号: 90463869
- (2) 研究分担者
田中 將太 (TANAKA, Shota)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 80643725
- (3) 連携研究者
齋藤 邦昭 (SAITO, Kuniaki)
杏林大学・医学部・助教
研究者番号: 50446564
- (4) 研究協力者
該当なし