

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（総括）

予後不良の神経膠腫に対する標準治療の確立と希少癌組織の
バイオバンクを目的とした多施設共同研究

業務主任者 成田善孝 国立がん研究センター 中央病院 脳脊髄腫瘍科科長

研究要旨

悪性脳腫瘍で最も多い神経膠腫はGrade II～IVに分類され、年間患者数は約4200人である。本研究では2年生存率が未だ60-70%程度と予後不良のGrade II・III神経膠腫を対象として二つの臨床試験を開始した。Grade III神経膠腫に対して、「初発退形成性神経膠腫に対する術後塩酸ニムスチン（ACNU）化学放射線療法先行再発時テモゾロミド化学療法をテモゾロミド標準化学放射線療法と比較するランダム化第III相試験（JCOG1016）」を、Grade II神経膠腫に対しては、「手術後残存腫瘍のあるWHO Grade II星細胞腫に対する放射線単独治療とテモゾロミド併用放射線療法を比較するランダム化第III相試験（JCOG1303）」を行い、その安全性と有効性について検証している。

A．研究目的

原発性脳腫瘍の国内発生数は年間2万人で、約1/3が悪性脳腫瘍である。悪性脳腫瘍で最も多い神経膠腫はGrade II～IVに分類され、年間患者数は約4200人である。本研究では、2年生存率が未だ60%程度と予後不良のGrade III神経膠腫、および5年生存率が70%程度であるGrade II星細胞腫を対象に2つのランダム化第III相試験を行い、標準治療を確立する。

Grade IIIを対象としたJCOG1016試験では、標準治療であるRT（放射線治療）+TMZ（テモゾロミド）と比較する第III相試験を計画した。手術後、A群はRT+TMZおよび12コースのTMZ維持療法、B群はRT+ACNU（ニドラン）および6コースのACNU維持療法を行い、再発時にTMZを投与する。

Grade II神経膠腫のうち手術後残存のあるびまん性星細胞腫を対象としたJCOG1303試験では、現在の標準治療である手術後放射線治療であるRT単独とRT+TMZを比較する。手術後、A群はRT単独、B群はRT+TMZおよび12コースのTMZ維持療法を行う。

治療効果、予後、有害事象の予測因子となるバイオマーカーを同定するために、バイオバンクジャパンと共同して凍結組織ならびに血液検体のバンキングを開始するプロトコルを作成して、遺伝子解析等の基盤整備を行う。

B．研究方法

JCOG1016試験

「初発退形成性神経膠腫に対する術後塩酸ニムスチン（ACNU）化学放射線療法先行再発時テモゾロミド化学療法をテモゾロミド標準化学放射線療法と比較するランダム化第III相試験（主任研究者：村垣善浩）」

JCOG脳腫瘍グループ35施設において上記のランダム化第三相試験を行う。

JCOG1016試験では、Grade III神経膠腫を対象とし、ACNU併用術後RT+ACNU維持療法後の再発時TMZ両方がRT+TMZを生存期間で上回るか（優越性）を検証する。

JCOG脳腫瘍グループ参加施設において研究倫理審査委員会の承認を得ることとする。

各施設において患者登録・治療・追跡に加え、中央モニタリングにて指摘された問題点の最小化に努める。データマネージメントはJCOGデータセンターが行う。各施設で登録した症例はJCOGデータセンターにおいて症例を蓄積し、プロトコルの順守・安全性を随時監視し、安全性情報等を発信する。

JCOG1303試験

「手術後残存腫瘍のあるWHO Grade II星細胞腫に対する放射線単独治療とテモゾロミド併用放射線療法を比較するランダム化第III相試験（主任研究者：成田善孝）」

JCOG脳腫瘍グループ35施設において上記のランダム化第三相試験を行う。

JCOG1303試験では、JCOG脳腫瘍グループ35施設において、手術後残存腫瘍のあるGrade II性星細胞腫を対象とし、RT+TMZがRT単独を生存期間で上回るか（優越性）を検証する。（主任研究者：成田善孝）

JCOG脳腫瘍グループ参加施設において研究倫理審査委員会の承認を得ることとする。

各施設において患者登録・治療・追跡に加え、中央モニタリングにて指摘された問題点の最小化に努める。データマネージメントはJCOGデータセンターが行う。各施設で登録した症例はJCOGデータセンターにおいて症例を蓄積し、プロトコルの順守・安全性を随時監視し、安全性情報等を発信する。

JCOG脳腫瘍グループによる検討会の実施

2014年11月・2015年1月に、JCOG脳腫瘍グループによる班会議を行う。JCOGでは登録中/追跡中のすべての試験に対してJCOGデータセンターによる年2回の中央モニタリングが行われており、両試験も同様である。JCOGより発行される年2回の定期モニタリングレポートをもとに、登録ペース、適格性の検討、プロトコル逸脱、重篤な有害事象等について検討する。またJCOGではJCOG監査委員会による施設訪問監査が年間10～15医療機関に対して順次行われており、本試験も平成26年度以降、順次監査の対象となる。

バイオバンクの構築とバイオマーカー解析のための研究体制の整備

バイオバンクジャパン(BBJ)と共同して、JCOG-BBJ脳腫瘍組織と血液検体のバンク化を推進するためのプロトコルを完成させ、検体収集と保管に関するプロトコルを作成し、研究体制の確立を目指す。

遺伝子解析はバイオバンクジャパンのほか、国立がん研究センター研究所脳腫瘍連携研究室にて行う。

本研究を通じて「オーダーメイド医療の実現プログラム」の一環として、治療効果、予後、有害事象を予測するバイオマーカーが同定され、個別化医療の実現に貢献し得ると考えられる。

(倫理面への配慮)

本試験は各施設の倫理審査委員会の承認をうけて開始する。参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。なお、平成27年に施行される「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき行う。

C. 研究結果

JCOG1016試験は平成26年7月から登録が開始され、平成27年2月までに24例が登録された。JCOG1303試験は9月から登録が開始され、2例が登録された。JCOG脳腫瘍グループ35施設のうち、JCOG1016試験は32施設、JCOG1303は31施設の研究倫理審査委員会がプロトコルが承認されて登録可能となっており、平成26年度中には全施設で登録可能となる見込みである。

これまでのところ本試験に伴う、重篤な有害事象等は報告されていないが、有害事象報告については、JCOGデータセンターによるモニタリングレポートをもとにグループ内での議論を行い、試験が安全にかつ迅速に行われるよう留意する。

また、JCOGおよびバイオバンクジャパン(BBJ)と協力して、手術後の凍結組織を含むバイオバンクの整備として、現在両者との最終協議を行いながら研究計画書を作成して、平成27年度には検体収集を開始する予定である。

D. 考察

JCOG1016および1303の対象とする国内の年間発生数はそれぞれ1100人・600人程度と推定される稀少癌である。試験終了までに各施設年間1.5例の登録を予定している。

いずれの試験でもテモゾロミドが投与され、その副作用としてリンパ球減少によるB型肝炎(HBV)の再活性化の可能性があり、HBV抗原・抗体のいずれかが陽性のものは登録除外基準とした。グループ内でHBVキャリアーに対する治療経験も増えていることから、グループでの検討の結果、HBV抗原・抗体陽性例も登録し、HBVキャリアーに対する化学療法ガイドライン等に従って治療を行うようプロトコル改訂を行うこととした。

本研究の対象は、いずれも年間患者数が少ない稀少がんであり、かつ有効な薬剤が極めて少ない予後不良の難治性がんである。こうした稀少がんに対しては民間主導の研究開発が進みにくいため公的な研究の枠組みが必要なのが「がん研究10か年戦略」にも記載されている。実際、脳腫瘍を対象とした臨床試験グループは日本ではJCOGのみであり、これまでも有効な治療開発が十分には行われてこなかった。

本研究で実施するJCOG1016、JCOG1303はいずれもランダム化比較第III相試験であり、生存期間における試験治療の優越性が検証されれば、いずれの対象に対しても延命効果の優る新しい標準治療が創出でき、悪性脳腫瘍の診療ガイドラインに掲載されることは確実である。また、試験治療群の優越性が検証されなくとも、国内ではGrade II/III神経膠腫に対して、多施設共同の臨床試験は行われたことがなく、Grade II/III神経膠腫に対する診療上の問題点が明らかとなることが期待される。

いずれの試験も「オーダーメイド医療の実現プログラム」の一環として、バイオバンクジャパンとの連携に基づく、凍結標本・DNA/RNA・血液などのバンキングと解析を予定している。これらのバンキングを通じて、治療効果、予後、有害事象を予測するバイオマーカーが同定され、個別化医療の実現に貢献し得ると考えられる。

E. 結論

国内で患者数が少ない稀少癌・難治癌である神経膠腫Grade II・IIIに対して、JCOGによるランダム化試験を開始した。今後も安全性に配慮しながら、臨床試験を行い標準治療の確立を目指す。またJCOG-BBJによるバンク化をめざし、診断・治療のためのバイオマーカー開発を進める。

F . 健康危険情報

有害事象については、JCOGデータセンターにて収集し、グループ内に公開しているが、これまでのところ、重篤な有害事象の報告はない。

G . 研究発表

1. 論文発表

成田善孝

1. Arita H, Narita Y, Yoshida A, Hashimoto N, Yoshimine T, Ichimura K. IDH1/2 mutation detection in gliomas. *Brain tumor pathology*. 2014.
2. Arita H, Narita Y, Matsushita Y, Fukushima S, Yoshida A, Takami H, et al. Development of a robust and sensitive pyrosequencing assay for the detection of IDH1/2 mutations in gliomas. *Brain tumor pathology*. 2014.
3. Takami H, Yoshida A, Narita Y, et al. Revisiting TP53 Mutations and Immunohistochemistry-A Comparative Study in 157 Diffuse Gliomas. *Brain Pathol*. 2014.
4. Arita H, Narita Y, Miyakita Y, et al. Risk factors for early death after surgery in patients with brain metastases: reevaluation of the indications for and role of surgery. *Journal of neuro-oncology*. 2014;116(1):145-52.

村垣善浩

1. Ishikawa E, Muragaki Y, Yamamoto T, Maruyama T, Tsuboi K, Ikuta S, Hashimoto, K, Uemae Y, Ishihara T, Matsuda M, Matsutani M, Karasawa K, Nakazato Y, Abe T, Ohno T, Matsumura A. Phase I/IIa trial of fractionated radiotherapy, temozolomide, and autologous formalin-fixed tumor vaccine for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurosurg*. 2014 Sep;121(3):543-53.
2. Saito T, Tamura M, Muragaki Y, Maruyama T, Kubota Y, Fukuchi S, Nitta M, Chernov M, Okamoto S, Sugiyama K, Kurisu K, Sakai KL, Okada Y, Iseki H. Intraoperative cortico-cortical evoked potentials for the evaluation of language function during brain tumor resection: initial experience with 13 cases. *J Neurosurg*. 2014 Oct;121(4):827-38.
3. Niki C, Maruyama T, Muragaki Y, Kumada T. Perseveration found in a human drawing task: six-fingered hands drawn by patients with right anterior insula and operculum damage. *Behav Neurol*. 2014;2014:405726.

市村幸一

1. Fukushima S, Otsuka A, Suzuki T, Yanagisawa T, Mishima K, Mukasa A, Saito N, Kumabe T, Kanamori M, Tomiyama T, Narita Y, Shibui S, Kato M, Shibata T, Matsutani M, Nishikawa R, Ichimura K; On behalf of the 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* 127:911-925, 2014
2. Arita H, Narita Y, Yoshida A, Hashimoto N, Yoshimine T, Ichimura K. "IDH1/2 mutation detection in gliomas." *Brain Tumor Pathol* 2014
3. Collins VP, Ichimura K, Di Y, Pearson D, Chan R, Thompson LC, Gabe R, Brada M, Stenning SP. "Prognostic and predictive markers in recurrent high grade glioma; results from the BR12 randomised trial." *Acta Neuropathol Commun* [Epub ahead of print] 2014

隈部俊宏

1. Kawaguchi T, Kumabe T, Saito R, Kanamori M, Iwasaki M, Yamashita Y, Sonoda Y, Tominaga T: Practical surgical indicators to identify candidates for radical resection of insulo-opercular gliomas. *J Neurosurg*, 121(5):1124-32, 2014

嘉山孝正

1. Sato A, Okada M, Shibuya K, Watanabe E, Seino S, Narita Y, Shibui S, Kayama T, Kitanaka C. Pivotal role for ROS activation of p38 MAPK in the control of differentiation and tumor-initiating capacity of glioma-initiating cells. *Stem Cell Res*. 2014 Jan;12(1):119-31.

浅井 昭雄

1. Kawaguchi T, Yoshikawa K, Kawamoto K, Yoshimura K, Oshige H, Asai A: Molecular targeting of neuroblastoma with a novel p16INK4a transporter system. *Int J Oncol* 44: 1879-1885, 2014

浅野研一郎

1. Uzuka T, Asano K, Sasajima T, Kayama T, et al., Treatment outcomes in glioblastoma patients aged 76 years or older: a multicenter retrospective cohort study. *J Neurooncol*. 2014 Jan;116(2):299-306.

荒川芳輝

1. Sakamoto R, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Fushimi Y, Kakigi T, et al. Estimation of proliferative potentiality of central neurocytoma: correlational analysis of minimum ADC and maximum SUV with MIB-1 labeling index. *Acta radiologica*. 2014. Epub 2014/01/31.

岩立康男

1. Iwadate Y, Suganami A, Ikegami S, Shinozaki N, Matsutani T, Tamura Y, Saeki N, Yamanaka R. Non-deep-seated primary CNS lymphoma: therapeutic responses and a molecular signature *J Neurooncol* 2014;117:261-268
2. Adachi-Hayama M, Adachi A, Shinozaki N, Matsutani T, Hiwasa T, Takiguchi M, Saeki N, Iwadate Y. Circulating anti-filamin C autoantibody as a potential serum biomarker for low-grade gliomas. *BMC Cancer* 2014;14:452
3. Iwadate Y. Malignant progression of glioblastoma *J Cell Sci Ther* 2014;5:5

大上 史朗

1. Ohue S, Kohno S, Kumon Y, Ohnishi T. Diffusion tensor magnetic resonance imaging-based tractography for glioma surgery. In: Hayat MA, ed. Heidelberg: New York: London: Springer; 2014. pp51-62

木下学

1. 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 GCB and non-GCB primary central nervous system lymphoma revealed by MR group analysis. *Neuro-oncology*. 2014 May;16(5):728-34.
2. Kijima N, Hosen N, Kagawa N, Hashimoto N, Kinoshita M, Oji Y, Sugiyama H, Yoshimine T. Wilms' tumor 1 is involved in tumorigenicity of glioblastoma by regulating cell proliferation and apoptosis. *Anticancer Res*. 2014 Jan;34(1):61-7.

小林浩之

1. Motegi H, Kamoshima Y, Terasaka S, Kobayashi H, Yamaguchi S, Tanino M, et al. IDH1 mutation as a potential novel biomarker for distinguishing pseudoprogression from true progression in patients with glioblastoma treated with temozolomide and radiotherapy. *Brain Tumor Pathol*. 2014 Apr;30(2):67-72.
2. Yamaguchi S, Hirata K, Kaneko S, Kobayashi H, Shiga T, Kobayashi K, et al. Combined use of 18 F-FDG PET and corticosteroid for diagnosis of deep-seated primary central nervous system lymphoma without histopathological confirmation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014 Dec 10.

佐々木光

1. 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. *Neurosurgical Review* 37(2):291-300, 2014
2. Tomio R, Sasaki H, Hirose S, Shimizu T, Koda Y, Ohno M, Narita Y, Shibao S, Yoshida K. Intraparenchymal, primary central nervous system lymphoma of low-grade B cell malignancy: a case report with review of the literature on therapeutic consideration. *Int Canc Conf J* June 21, 2014 Epub

杉山一彦

1. Saito T, Muragaki Y, Sugiyama K, et al. Intraoperative cortico-cortical evoked potentials for the evaluation of language function during brain tumor resection: initial experience with 13 cases. *J Neurosurg*. 2014;121:827-38.
2. Aoki T, Nishikawa R, Sugiyama K, Nonoguchi N, Kawabata N, Mishima K, Adachi J, Kurisu K, Yamasaki F, Tominaga T, Kumabe T, Ueki K, Higuchi F, Yamamoto T, Ishikawa E, Takeshima H, Yamashita S, Arita K, Hirano H, Yamada S, Matsutani M. NPC-08 study group. A multicenter phase I/II study of the BCNU implant (Gliadel®) Wafer for Japanese patients with malignant gliomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;54:290-301.

篠山隆司

1. Nishihara M, Takeda N, Sasayama T, et al., 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.* 2014 Sep 5;5(Suppl 8):S421-6.

園田順彦

1. Shibahara I, Sonoda Y, Shoji T, Tominaga T. et al., Malignant clinical features of anaplastic gliomas without IDH mutation. *Neuro Oncol* 2014; In press
2. Kanamori M, Higa T, Sonoda Y, Murakami S, Dodo M, Kitamura H, Taguchi K, Shibata T, Watanabe M, Suzuki H, Shibahara I, Saito R, Yamashita Y, Kumabe T, Yamamoto M, Motohashi H, Tominaga T. Activation of the NRF2 pathway and its impact on the prognosis of anaplastic glioma patients. *Neuro Oncol* 2014; In press

竹島秀雄

1. Kawasoe T, Takeshima H, Yamashita S, Mizuguchi S, Fukushima T, Yokogami K, and Yamasaki K. Detection of p53 mutations in proliferating vascular cells in glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.*, 2014 In press
2. Yamada A, Moritake H, Kamimura S, Yamashita S, Takeshima H, Nunoi H. Proposed strategy for the use of high-dose chemotherapy with stem cell rescue and intrathecal topotecan without whole-brain irradiation for infantile classic medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer.*, In press, Epub 2014.
3. Yamasaki K, Yokogami K, Ohta H, Yamashita S, Uehara H, Sato Y, Takeshima H. A case of primary diffuse leptomeningeal gliomatosis. *Brain Tumor Pathol.* 2014 In press

寺崎瑞彦

1. Sugita Y, Terasaki M, Nakashima S, Ohshima K, Morioka M, Abe H: The perivascular microenvironment in primary central nervous system lymphomas: the role of chemokines and the endothelin B receptor *Brain Tumor Pathol.* 2014:30

2. Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, Ishuda Y, Kamibeppu K: Cancer specific health-related quality of life in children with brain tumors. *Qual Life Res.* 23(4):1059-68,2014.

中洲庸子

1. Akiyama Y, Komiyama M, Miyata H, Yagoto M, Ahizawa T, Iizuka A, Oshita C, Kume A, Nogami M, Ito I, Watanabe R, Sugino T, Mitsuya K, Hayashi N, Nakasu Y, Yamaguchi K. Novel cancer-testis antigen expression on glioma cell lines derived from high-grade glioma patients. *Oncol Rep.* 2014 Jan;31:1683-1690.
2. Mitsuya K and Nakasu Y. Metastatic skull tumours: Diagnosis and management. *EANO Magazine* 2014;4(2):71-74.

永根基雄

1. Nagane M: Dose-dense temozolomide – Is it still promising? *Neurol Med Chir (Tokyo)* in press
2. Feng H, Lopez GY, Kim CK, Alvarez A, Duncan CG, Nishikawa R, et al. EGFR phosphorylation of DCBLD2 recruits TRAF6 and stimulates AKT-promoted tumorigenesis. *J Clin Invest.* 2014 Sep 2;124(9):3741-56.
3. Nagane M, Kobayashi K, Tanaka M, Tsuchiya K, Shishido-Hara Y, Shimizu S, et al. Predictive significance of mean apparent diffusion coefficient value for responsiveness of temozolomide-refractory malignant glioma to bevacizumab: preliminary report. *Int J Clin Oncol.* 2014;19:16-23.

中村英夫

1. Anai S, Hide T, Takezaki T, Kuroda J, Shinojima N, Makino K, Nakamura H, Yano S, Kuratsu J. Antitumor effect of fibrin glue containing temozolomide against malignant glioma. *Cancer Sci.* 2014;105(5):583-91.

西川亮

1. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, Brandes AA, Hilton M, Abrey L, Cloughesy T. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370:709-722, 2014.
2. Wang L, Yamaguchi S, Burstein MD, Terashima K, Chang K, Ng H-K, Nakamura H, He Z, Doddapaneni H, Lewis L, Wang M, Suzuki T, Nishikawa R, Natsume A, Terasaka S, Dauser R, Whitehead W, Adekunle A, Sun J, Qiao Y, Marth G, Muzny DM, Gibbs RA, Leal SM, Wheeler DA, Lau CC. Novel somatic and germline mutations in intracranial germ cell tumours. *Nature* 511:241-245, 2014.

橋本直哉

1. Kijima N, Hosen N, Kagawa N, Hashimoto N, Kinoshita M, Oji Y, Sugiyama H, Yoshimine T. Wilm's Tumor 1 is involved in tumorigenicity of glioblastoma by regulating cell proliferation and apoptosis. *Anticancer Res* 2014 34(1): 61-67.
2. Arita H, Narita Y, Yoshida A, Hashimoto N, Yoshimine T, Ichimura K. IDH1/2 mutation detection in gliomas. *Brain Tumor Pathol.* 2014 Jul 10. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25008158.

平野宏文

1. Habu M, Koyama H, Kishida M, Kamino M, Iijima M, Fuchigami T, et al. Ryk is essential for Wnt-5a-dependent invasiveness in human glioma. *J Biochem.* 2014;156(1):29-38.
2. Hirano H, Yonezawa H, Yunoue S, Habu M, Uchida H, Yoshioka T, et al. Immunoreactivity of Wnt5a, Fzd2, Fzd6, and Ryk in glioblastoma: evaluative methodology for DAB chromogenic immunostaining. *Brain tumor pathology.* 2014;31(2):85-93.
3. Kawano H, Hirano H, Yonezawa H, Yunoue S, Yatsushiro K, Ogita M, et al. Improvement in treatment results of glioblastoma over the last three decades and beneficial factors. *British journal of neurosurgery.* 2014;1-7.

別府高明

1. Beppu T, Terasaki K, Sasaki T, Fujiwara S, Matsuura H, Ogasawara K, Sera K, Yamada N, Uesugi N, Sugai T, Kudo K, Sasaki M, Ehara S, Iwata R, Takai Y: Standardized uptake value in high uptake area on positron emission tomography with 18F-FRP170 as a hypoxic cell tracer correlates with intratumoral oxygen pressure in glioblastoma. *Mol Imag Biol* (2014)16:127-135
2. Saura H, Beppu T, Matsuura H, Asahi S, Uesugi N, Sasaki M, Ogasawara K. Intractable yawning associated with mature teratoma of the supramedial cerebellum. *J Neurosurg* (2014) 121:387-389

松村 明

1. Ishikawa E, Muragaki Y, Yamamoto T, Ohno T, Matsumura A. et al., Phase I/IIa trial of fractionated radiotherapy, temozolomide, and autologous formalin-fixed tumor vaccine for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurosurg.* 2014 ;121(3):543-53.
2. Uemae Y, Ishikawa E, Osuka S., Yamamoto T, Matsumura A. et al, CXCL12 secreted from glioma stem cells regulates their proliferation. *J Neurooncol.* 2014 117(1):43-51.
3. Takada T, Tamura M, Yamamoto T, Matsui H, Matsumura A. Selective accumulation of hematoporphyrin derivative in glioma through proton-coupled folate transporter SLC46A1. *J Clin Biochem Nutr.* 2014; 54(1):26-30.

溝口昌弘

1. Mizoguchi M, Guan Y, Yoshimoto K, Hata N, Amano T, Nakamizo A, Sasaki T. Clinical implications of microRNAs in human glioblastoma. *Front Oncol.* 2013 Feb 7;3:19. doi: 10.3389/fonc.2013.00019.
2. Ma X, Yoshimoto K, Guan Y, Hata N, Mizoguchi M, Sagata N, et al. Associations between microRNA expression and mesenchymal marker gene expression in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2012 Sep;14(9):1153-62
3. Mizoguchi M, Yoshimoto K, Ma X, Guan Y, Hata N, Amano T, et al. Molecular characteristics of glioblastoma with 1p/19q co-deletion. *Brain Tumor Pathol.* 2012 Jul;29(3):148-53

武笠晃丈

1. Takai H, Masuda K, Sato T, Mukasa A, Saito N, Akiyama T: et al, 5-Hydroxymethylcytosine Plays a Critical Role in Glioblastomagenesis by Recruiting the CHTOP-Methylosome Complex. *Cell Rep.* 2014 Oct 9;9(1):48-60.
2. Johnson BE, Mazor T, Hong C, Barnes M, Aihara K, McLean CY, Fouse SD, Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Asthana S, Jalbert LE, Nelson SJ, Bollen AW, Gustafson WC, Charron E, Weiss WA, Smirnov IV, Song JS, Olshen AB, Cha S, Zhao Y, Moore RA, Mungall AJ, Jones SJ, Hirst M, Marra MA, Saito N, Aburatani H, Mukasa A, Berger MS, Chang SM, Taylor BS, Costello JF. Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma. *Science.* 2014 Jan10;343(6167):189-93.
3. Aihara K, Mukasa A, Gotoh K, Saito K, Nagae G, Tsuji S, Tatsuno K, Yamamoto S, Takayanagi S, Narita Y, Shibui S, Aburatani H, Saito N. H3F3A K27M mutations in thalamic gliomas from young adult patients. *Neuro Oncol.* 2014 Jan;16(1):140-6.

吉野篤緒

1. Ogino A, Sano E, Ochiai Y, Yamamuro S, Tashiro S, Yachi K, Ohta T, Fukushima T, Okamoto Y, Tsumoto K, Ueda T, Yoshino A, Katayama Y. Efficacy of ribavirin against malignant glioma cell lines. *Oncol Lett.* 2014 Dec;8(6):2469-2474. Epub 2014 Sep 26.

若林俊彦

1. Motomura K, Fujii M, Maesawa S, Kuramitsu S, Natsume A, Wakabayashi T. Association of dorsal inferior frontooccipital fasciculus fibers in the deep parietal lobe with both reading and writing processes: a brain mapping study. *Journal of neurosurgery.* 2014;121(1):142-8.
2. Ohka F, Ito M, Ranjit M, Senga T, Motomura A, Motomura K, Wakabayashi T, Natsume A. et al., Quantitative metabolome analysis profiles activation of glutaminolysis in glioma with IDH1 mutation. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine.* 2014;35(6):5911-20.

川原信隆

1. Tateishi K, Tateishi U, Nakanowatari S, Ohtake M, Minamimoto R, Suenaga J, Murata H, Kubota K, Inoue T, Kawahara K: 62Cu-Diacetyl Bis (N4-methylthiosemicarbazone) PET in human gliomas:Comparative Study with 18F-fluorodeoxyglucose and L-Methyl-11C-Methionine PET. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Feb;35(2):278-84

廣瀬雄一

1. Nishiyama Y, Sasaki H, Nagahisa S, Adachi K, Hayashi T, Yoshida K, Kawase T, Hattori N, Murayama K, Abe M, Hasegawa M, Hirose Y. Radiological features of supratentorial gliomas are associated with their genetic aberrations. *Neurosurg Rev.* 2014 Apr;37(2):291-9.

藤井幸彦

1. Natsumeda M, Igarashi H, Nomura T, Ogura R, Tsukamoto Y, Kobayashi T, Aoki H, Okamoto K, Kakita A, Takahashi H, Nakada T, Fujii Y. Accumulation of 2-hydroxyglutarate in gliomas correlates with survival: a study by 3.0-tesla magnetic resonance spectroscopy. *Acta Neuropathol Commun* (in press)
2. Uzuka T, Asano K, Sasajima T, Fujii Y, Kayama T, et al., Tohoku Brain Tumor Study Group. Treatment outcomes in glioblastoma patients aged 76 years or older: a multicenter retrospective cohort study. *J Neurooncol.* 2014 Jan;116(2):299-306.

角 美奈子

1. Shibamoto Y., Sumi M., Takemoto M., Tsuchida E., Onodera S., Matsushita H., Sugie C., Tamaki Y., Onishi H. Analysis of radiotherapy in 1054 patients with primary central nervous system lymphoma treated from 1985 to 2009. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2014, 26(10):653-60.
2. Harada K., Murakami N., Kitaguchi M., Sekii S., Takahashi K., Sumi M., Suzuki S., Tobinai .K, Uno T., Itami J. Localized ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy: a long-term outcome in 86 patients with 104 treated eyes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2014, 88(3):650-4.

2. 学会発表

1. 成田善孝, 渋井壮一郎 脳腫瘍の治療結果を可視化する大規模データの収集・臨床試験の必要性. 第34回日本脳神経外科コンgres総会. 2014:大阪市.
2. 成田善孝, 宮北康二, 江場淳, 水澤純基, 福田治彦, 渋井壮一郎, JCOG 脳腫瘍グループ 残存腫瘍のあるびまん性星細胞腫に対する照射単独治療とテモゾロミド併用放射線療法を比較するランダム化第 相試験 (JCOG1303) 第73回日本脳神経外科学会学術総会. 2014:横浜市.
3. 村垣善浩, 丸山隆志, 隈部俊宏, 成田善孝, 新田雅之, 生田聡子, 永根基雄, 中村英夫, 片山 宏, 水澤純基, 福田治彦, 渋井壮一郎, JCOG 脳腫瘍グループ 退形成性神経膠腫に対するACNU先行再発時テモゾロミド療法を テモゾロミド療法と比較するランダム化第III相試験 (JCOG1016)第73回日本脳神経外科学会学術総会. 2014:横浜市.
4. 西川亮 JCOG 脳腫瘍グループの現状報告 第32回日本脳腫瘍学会学術総会 2014:浦安市.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし