

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

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

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 成田 善孝

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I . 委託業務成果報告 (総括)	-----	1
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 成田善孝		
II . 委託業務成果報告	-----	9
(成田善孝 (主任研究者) が一括して記載)		
(1) 本研究班の統括		
手術後残存のある Grade II 星細胞腫に対する標準治療の確立と予後改善を目的と した多施設共同研究統括・臨床試験実施・有害事象報告	成田善孝	
(2) 退形成性神経膠腫 (Grade 神経膠腫) に対する標準治療の確立と予後改善を目的 とした多施設共同研究 統括・臨床試験実施・患者登録・有害事象報告	村垣善浩	
(3) 遺伝子解析・バイオマーカー検索の基盤整備と研究統括	市村幸一	
(4) JCOG1016/1303 試験の適格例の登録・プロトコール治療・有害事象報告・データ 提出・患者追跡		
浅井昭雄・浅野研一郎・荒川芳輝・阿部竜也・岩立康男・大上史朗・嘉山孝正・ 川原信隆・木下学・隈部俊宏・小林浩之・佐々木光・篠山隆司・杉山一彦・ 園田順彦・竹島秀雄・寺崎瑞彦・中洲庸子・永根基雄・中村英夫・中村博彦・ 西川亮・橋本直哉・平野宏文・廣瀬雄一・藤井幸彦・別府高明・松尾孝之・松村明・ 溝口昌弘・武笠晃丈・吉野篤緒・若林俊彦		
(5)放射線治療の有害事象の検討	角美奈子	
(6)化学療法有害事象の検討	米盛勸	
III . 学会等発表実績	-----	13
IV . 研究成果の刊行物・別刷		
(1) JCOG1016 臨床試験プロトコール	-----	17
(2) JCOG1016 説明同意文書	-----	115
(3) JCOG1016 症例報告用紙	-----	145
(3) JCOG1016 2014 年後期モニタリングレポート	-----	151
(4) JCOG1303 臨床試験プロトコール	-----	195
(5) JCOG1303 IMRT 実施可能施設リスト	-----	293
(5) JCOG1303 説明同意文書	-----	295
(5) JCOG1303 症例報告用紙	-----	323

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

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（業務項目）

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。

業務項目と担当責任者

(1) 本研究班の統括

手術後残存のあるGrade II星細胞腫に対する標準治療の確立と予後改善を目的とした多施設共同研究統括・臨床試験実施・有害事象報告

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

(2) 退形成性神経膠腫（Grade 神経膠腫）に対する標準治療の確立と予後改善を目的とした多施設共同研究 統括・臨床試験実施・患者登録・有害事象報告

村垣善浩
東京女子医科大学 先端生命医科学研究所
先端工学外科学分野 教授

(3) 遺伝子解析・バイオマーカー検索の基盤整備と研究統括

市村幸一
国立がん研究センター研究所
脳腫瘍連携研究分野 分野長

(4) JCOG1016/1303 試験のプロトコール治療・適格例の登録・有害事象報告・データ提出・患者追跡

浅井 昭雄
関西医科大学附属枚方病院
脳神経外科 教授

浅野研一郎
弘前大学医学部附属病院
脳神経外科 准教授

荒川 芳輝
京都大学医学研究科
脳神経外科 助教

阿部竜也
大分大学医学部
脳神経外科 准教授

岩立 康男
千葉大学医学部
脳神経外科 准教授

大上 史朗
愛媛大学医学部附属病院
脳神経外科 講師

嘉山 孝正
山形大学医学部
脳神経外科 教授

川原 信隆
横浜市立大学・医学研究科
脳神経外科 教授

木下 学
大阪府立成人病センター
脳神経外科 医長

隈部 俊宏
北里大学医学部
脳神経外科 教授

小林 浩之
北海道大学病院
脳神経外科 講師

佐々木 光
慶應義塾大学医学部
脳神経外科 講師

篠山 隆司
神戸大学大学院医学研究科
外科系講座 脳神経外科学分野 講師

杉山 一彦
広島大学病院
がん化学療法科 教授

園田 順彦
東北大学病院
脳神経外科 講師

竹島 秀雄
宮崎大学医学部
脳神経外科 教授

寺崎 瑞彦
久留米大学医学部
脳神経外科 准教授

中洲 庸子
県立静岡がんセンター
脳神経外科 部長

永根 基雄
杏林大学医学部
脳神経外科 教授

中村 英夫
熊本大学附属病院
脳神経外科 講師

中村 博彦
社会医療法人医仁会 中村記念病院
理事長・院長

西川 亮
埼玉医科大学国際医療センター
脳・脊髄腫瘍科 教授

橋本 直哉
大阪大学医学部
脳神経外科 准教授

平野 宏文
鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 神
経病学講座
脳神経外科 講師

廣瀬 雄一
藤田保健衛生大学医学部
脳神経外科 教授

藤井 幸彦
新潟大学脳研究所
教授

別府 高明
岩手医科大学
脳神経外科・高気圧環境医学科 特任教
授

松尾 孝之
長崎大学医学部
脳神経外科 教授

松村 明
筑波大学医学医療系人間総合科学研究科
機能制御医学専攻
脳神経機能制御医学 教授

溝口 昌弘
九州大学大学院医学研究院
脳神経外科 講師

武笠 晃丈
東京大学医学部
脳神経外科 講師

吉野 篤緒
日本大学医学部 脳神経外科学系
神経外科学分野 教授

若林 俊彦
名古屋大学大学院医学系研究科
脳神経外科 教授

(5)放射線治療の有害事象の検討

角 美奈子
公益財団法人 がん研究会がん研有明病院
放射線治療科 副部長

(6)化学療法の有害事象の検討

米盛 勲
国立がん研究センター中央病院
乳腺科・腫瘍内科 医長

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つのランダム化第三相試験を行い、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）と比較する第三相試験を計画した。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三相試験（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。（主任研究者：村垣善浩）

プロトコル作成に当たっては、村垣を中心に全ての分担研究者がプロトコル作成を行った。各施設の倫理審査委員会の承認の上、JCOG1016試験のプロトコル治療・適格例の登録・有害事象報告・データ提出・患者追跡を行う。

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三相試験（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。

プロトコル作成に当たっては、成田を中心に全ての分担研究者がプロトコル作成を行った。各施設の倫理審査委員会の承認の上、JCOG1016試験のプロトコル治療・適格例の登録・有害事象報告・データ提出・患者追跡を行う。

JCOG脳腫瘍グループによる検討会の実施

全ての分担研究者が、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、登録ベース、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。

プロトコル作成は、西川・成田・村垣・市村が中心となって作成する。

バイオマーカー解析の研究体制の整備は市村が中心となって行う。

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受けて開始する。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

全ての分担研究者により、二つの臨床試験が開始された。また市村を中心に、バイオマーカー解析のための研究基盤整備が行われた。

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での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。

放射線治療の有害事象については角が担当し、化学療法の有害事象は米盛が中心となって検討することとしているが、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。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希少がんであり、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。

こうした希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ことが「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き、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 総括報告書参照
2. 学会発表 総括報告書参照

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

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「予後不良の神経腫瘍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

機関名 国立がん研究センター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	内 容
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.	成田善孝, 渋井壮一郎	第34回日本脳神経外科コンgres総会	2014	[
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Ⅲ相試験 (JCOG1303)	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	第73回日本脳神経外科学会学術総会	2014	[
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)	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	第73回日本脳神経外科学会学術総会	2014	[
JCOG 脳腫瘍グループの現状報告	西川亮	第32回日本脳腫瘍学会学術総会	2014	[

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国 外
IDH1/2 mutation detection in gliomas	Arita H, Narita Y, Yoshida A, Hashimoto N, Yoshimine T, Ichimura K.	Brain tumor pathology	2014	[
Development of a robust and sensitive pyrosequencing assay for the detection of IDH1/2 mutations in gliomas	Arita H, Narita Y, Matsushita Y, Fukushima S, Yoshida A, Takami H, Miyakita Y, Ohno M, Shibui S, Ichimura K.	Brain tumor pathology	2014	[
Revisiting TP53 Mutations and Immunohistochemistry-A Comparative Study in 157 Diffuse Gliomas	Takami H, Yoshida A, Narita Y, Fukushima S, Arita H, Matsushita Y, Nakamura T, Ohno M, Miyakita Y, Shibui S, Ichimura K.	Brain Pathol	2014	[
Phase I/IIa trial of fractionated radiotherapy, temozolomide, and autologous formalin-fixed tumor vaccine for newly diagnosed glioblastoma.	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.	J Neurosurg	2014	[
Intraoperative cortico-cortical evoked potentials for the evaluation of language function during brain tumor resection: initial experience with 13	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.	J Neurosurg	2014	[

cases.				
Perseveration found in a human drawing task: six-fingered hands drawn by patients with right anterior insula and operculum damage.	Niki C, Maruyama T, Muragaki Y, Kumada T.	Behav Neurol.	2014	[
Intracranial germinomas in a father and his son.	Shimizu K, Mineharu Y, Imamura H, Asai K, Imai Y, Ichimura K, Sakai N	Childs Nerv Syst	2014	[
Amplification of 2p as a genomic marker for transformation in lymphoma	Kwiecinska A, Ichimura K, Berglund M, Dinets A, Sulaiman L, Collins VP, Larsson C, Porwit A, Lagercrantz SB	Genes Chromosome Cancer	2014	[
Mutually exclusive mutations of KIT and RAS are associated with KIT mRNA expression and chromosomal instability in primary intracranial pure germinomas	Fukushima S, Otsuka A, Suzuki T, Yanagisawa T, Mishima K, Mukasa A, Saito N, Kumabe T, Kanamori M, Tominaga T, Narita Y, Shibui S, Kato M, Shibata T, Matsutani M, Nishikawa R, Ichimura K	Acta Neuropathol	2014	[
Outcome-based determination of optimal pyrosequencing assay for MGMT methylation detection in glioblastoma patients.	Quillien V, Lavenu A, Sanson M, Legrain M, Dubus P, Karayan-Tapon L, Mosser J, Ichimura K, Figarella-Branger D	J Neurooncol	2014	[
Practical surgical indicators to identify candidates for radical resection of insulo-opercular gliomas	Kawaguchi T, Kumabe T, Saito R, Kanamori M, Iwasaki M, Yamashita Y, Sonoda Y, Tominaga T	J Neurosurg	2014	[
Pivotal role for ROS activation of p38 MAPK in the control of differentiation and tumor-initiating capacity of glioma-initiating cells.	Sato A, Okada M, Shibuya K, Watanabe E, Seino S, Narita Y, Shibui S, Kayama T, Kitanaka C	Stem Cell Res	2014	[
Molecular targeting of neuroblastoma with a novel p16INK4a transporter system	Kawaguchi T, Yoshikawa K, Kawamoto K, Yoshimura K, Oshige H, Asai A	Int J Oncol	2014	[
Tohoku Brain Tumor Study Group: Treatment outcomes in glioblastoma patients aged 76 years or older: a multicenter retrospective cohort study	Uzuka T, Asano K, Sasajima T, Sakurada K, Kumabe T, Beppu T, Ichikawa M, Kitanaka C, Aoki H, Saito K, Ogasawara K, Tominaga T, Mizoi K, Ohkuma H, Fujii Y, Kayama T	J Neurooncol.	2014	[
Estimation of proliferative potentiality of central neurocytoma: correlational analysis of minimum ADC and maximum SUV with MIB-1 labeling index	Sakamoto R, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Fushimi Y, Kakigi T, Arakawa Y, Takahashi JC, Mikami Y, Togashi K.	Acta radiologica	2015	[
Non-deep-seated primary CNS lymphoma: therapeutic responses and a molecular signature	Iwadate Y, Suganami A, Ikegami S, Shinozaki N, Matsutani T, Tamura Y, Saeki N, Yamanaka R	J Neurooncol	2014	[
Circulating anti-filamin C autoantibody as a potential serum biomarker for low-grade gliomas	Adachi-Hayama M, Adachi A, Shinozaki N, Matsutani T, Hiwasa T, Takiguchi M, Saeki N, Iwadate Y	BMC Cancer	2014	[
Malignant progression of glioblastoma	Iwadate Y	J Cell Sci Ther	2014	[
Diffusion tensor magnetic resonance imaging-based tractography for glioma surgery. In: Hayat MA, ed. Heidelberg:New York: London	Ohue S, Kohno S, Kumon Y, Ohnishi T.	Springer	2014	[

Different spatial distribution between GCB and non-GCB primary central nervous system lymphoma revealed by MR group analysis	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	Neuro-oncology	2014	[
Wilms' tumor 1 is involved in tumorigenicity of glioblastoma by regulating cell proliferation and apoptosis.	Kijima N, Hosen N, Kagawa N, Hashimoto N, Kinoshita M, Oji Y, Sugiyama H, Yoshimine T	Anticancer Res	2014	[
IDH1 mutation as a potential novel biomarker for distinguishing pseudoprogression from true progression in patients with glioblastoma treated with temozolomide and radiotherapy	Motegi H, Kamoshima Y, Terasaka S, Kobayashi H, Yamaguchi S, Tanino M, Murata J, Houkin K.	Brain Tumor Pathol	2014	[
Combined use of 18 F-FDG PET and corticosteroid for diagnosis of deep-seated primary central nervous system lymphoma without histopathological confirmation.	Yamaguchi S, Hirata K, Kaneko S, Kobayashi H, Shiga T, Kobayashi K, Onimaru R, Shirato H, Tamaki N, Terasaka S, Houkin K.	Acta Neurochir (Wien)	2014	[
Radiological features of supratentorial gliomas are associated with their genetic aberrations.	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	Neurosurgical Review	2014	[
Intraparenchymal, primary central nervous system lymphoma of low-grade B cell malignancy: a case report with review of the literature on therapeutic consideration.	Tomio R, Sasaki H, Hirose S, Shimizu T, Koda Y, Ohno M, Narita Y, Shibao S, Yoshida K	Int Canc Conf J	2014	[
Intraoperative cortico-cortical evoked potentials for the evaluation of language function during brain tumor resection: initial experience with 13 cases	Saito T, Muragaki Y, Sugiyama K, Kubota Y, Fukuchi S, Nitta M, Chernov M, Okamoto S, Sugiyama K, Kurisu K, Sakai KL, Okada Y, Iseki H.	J Neurosurg	2014	[
NPC-08 study group. A multicenter phase I/II study of the BCNU implant (Gliadel®) Wafer for Japanese patients with malignant gliomas.	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	Neurol Med Chir (Tokyo).	2014	[
Diagnostic yield and morbidity by neuronavigation-guided frameless stereotactic biopsy using magnetic resonance imaging and by frame-based computed tomography-guided stereotactic biopsy	Nishihara M, Takeda N, Sasayama T, Harada T, Kidoguchi K, Tatsumi S, Tanaka K, Kohmura E.	Surg Neurol Int	2014	[
Malignant clinical features of anaplastic gliomas without IDH mutation	Shibahara I, Sonoda Y, Shoji T, Kanamori M, Saito R, Inoue T, Kawaguchi T, Yamashita Y, Watanabe T, Kumabe T, Watanabe M, Suzuki H, Tominaga T	Neuro Oncol	2015	[

Activation of the NRF2 pathway and its impact on the prognosis of anaplastic glioma patients	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	Neuro Oncol	2015	[
Detection of p53 mutations in proliferating vascular cells in glioblastoma multiforme	Kawasoe T, Takeshima H, Yamashita S, Mizuguchi S, Fukushima T, Yokogami K, and Yamasaki K	J Neurosurg	2015	[
Proposed strategy for the use of high-dose chemotherapy with stem cell rescue and intrathecal topotecan without whole-brain irradiation for infantile classic medulloblastoma	Yamada A, Moritake H, Kamimura S, Yamashita S, Takeshima H, Nuno H	Pediatr Blood Cancer.	2014	[
Case of primary diffuse leptomeningeal gliomatosis	Yamasaki K, Yokogami K, Ohta H, Yamashita S, Uehara H, Sato Y, Takeshima H.	Brain Tumor Pathol	2014	[
The perivascular microenvironment in primary central nervous system lymphomas	Sugita Y, Terasaki M, Nakashima S, Ohshima K, Morioka M, Abe H	Brain Tumor Pathol	2015	[
Cancer specific health-related quality of life in children with brain tumors	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	Qual Life Res.	2014	[
Novel cancer-testis antigen expression on glioma cell lines derived from high-grade glioma patients	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.	Oncol Rep	2014	[
Metastatic skull tumours: Diagnosis and management	Mitsuya K and Nakasu Y.	EANO Magazine	2014	[
EGFR phosphorylation of DCBLD2 recruits TRAF6 and stimulates AKT-promoted tumorigenesis.	Feng H, Lopez GY, Kim CK, Alvarez A, Duncan CG, Nishikawa R, Nagane M, Su AJ, Auron PE, Hedberg ML, Wang L, Raizer JJ, Kessler JA, Parsa AT, Gao WQ, Kim SH, Minata M, Nakano I, Grandis JR, McLendon RE, Bigner DD, Lin HK, Furnari FB, Cavenee WK, Hu B, Yan H, Cheng SY.	J Clin Invest	2014	[
Predictive significance of mean apparent diffusion coefficient value for responsiveness of temozolomide-refractory malignant glioma to bevacizumab	Nagane M, Kobayashi K, Tanaka M, Tsuchiya K, Shishido-Hara Y, Shimizu S, Shiokawa Y.	Int J Clin Oncol	2014	[
Antitumor effect of fibrin glue containing temozolomide against malignant glioma	Anai S, Hide T, Takezaki T, Kuroda J, Shinojima N, Makino K, Nakamura H, Yano S, Kuratsu J.	Cancer Sci	2014	[
Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma.	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.	N Engl J Med	2014	[

Novel somatic and germline mutations in intracranial germ cell tumours.	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.	Nature	2014	[
Wilm's Tumor 1 is involved in tumorigenicity of glioblastoma by regulating cell proliferatuin and apoptosis	Kijima N, Hosen N, Kagawa N, Hashimoto N, Kinoshita M, Oji Y, Sugiyama H, Yoshimine T.	Anticancer Res	2014	[
IDH1/2 mutation detection in gliomas	Arita H, Narita Y, Yoshida A, Hashimoto N, Yoshimine T, Ichimura K.	Brain Tumor Pathol	2014	[
Immunoreactivity of Wnt5a, Fzd2, Fzd6, and Ryk in glioblastoma: evaluative methodology for DAB chromogenic immunostaining	Hirano H, Yonezawa H, Yunoue S, Habu M, Uchida H, Yoshioka T, Kishida S, Kishida M, Oyoshi T, Fujio S, Sugata S, Yamahata H, Hanaya R, Arita K.	Brain Tumor Pathol	2014	[
A multicenter phase I/II study of the BCNU implant (Gliadel®) Wafer for Japanese patients with malignant gliomas	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.	Neurol Med Chir (Tokyo).	2014	[
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	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	Mol Imag Biol	2014	[
Intractable yawning associated with mature teratoma of the supramedial cerebellum	Saura H, Beppu T, Matsuura H, Asahi S, Uesugi N, Sasaki M, Ogasawara K	Neurosurg	2014	[
Phase I/IIa trial of fractionated radiotherapy, temozolomide, and autologous formalin-fixed tumor vaccine for newly diagnosed glioblastoma	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	J Neurosurg	2014	[
CXCL12 secreted from glioma stem cells regulates their proliferation.	Uemae Y, Ishikawa E, Osuka S, Matsuda M, Sakamoto N, Takano S, Nakai K, Yamamoto T, Matsumura A.	J Neurooncol.	2014	[
Selective accumulation of hematoporphyrin derivative in glioma through proton-coupled folate transporter SLC46A1	Takada T, Tamura M, Yamamoto T, Matsui H, Matsumura A.	J Clin Biochem Nutr.	2014	[
5-Hydroxymethylcytosine Plays a Critical Role in Glioblastomagenesis by Recruiting the CHTOP-Methylosome Complex	Takai H, Masuda K, Sato T, Sakaguchi Y, Suzuki T, Suzuki T, Koyama-Nasu R, Nasu-Nishimura Y, Katou Y, Ogawa H, Morishita Y, Kozuka-Hata H, Oyama M, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Saito N, Toyoshima C, Shirahige K, Akiyama T	Cell Rep	2014	[

Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma.	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.	Science	2014	[
H3F3A K27M mutations in thalamic gliomas from young adult patients	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	Neuro Oncol	2014	[
Efficacy of ribavirin against malignant glioma cell lines	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.	Oncol Lett	2014	[
⁶² Cu-Diacetyl Bis (N4-methylthiosemicarbazone) PET in human gliomas:Comparative Study with ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose and L-Methyl- ¹¹ C-Methionine PET.	Tateishi K, Tateishi U, Nakanowatari S, Ohtake M, Minamimoto R, Suenaga J, Murata H, Kubota K, Inoue T, Kawahara K	AJNR Am J Neuroradiol	2014	[
Radiological features of supratentorial gliomas are associated with their genetic aberrations.	Nishiyama Y, Sasaki H, Nagahisa S, Adachi K, Hayashi T, Yoshida K, Kawase T, Hattori N, Murayama K, Abe M, Hasegawa M, Hirose Y.	Neurosurg Rev	2014	[
Tohoku Brain Tumor Study Group. Treatment outcomes in glioblastoma patients aged 76 years or older: a multicenter retrospective cohort study	Uzuka T, Asano K, Sasajima T, Sakurada K, Kumabe T, Beppu T, Ichikawa M, Kitanaka C, Aoki H, Saito K, Ogasawara K, Tominaga T, Mizoi K, Ohkuma H, Fujii Y, Kayama T	J Neurooncol	2014	[

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式は excel 形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。