

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 次世代がん医療創生研究事業
(英語) Project for Cancer Research And Therapeutic Evolution
- 研究開発課題名： (日本語) 神経膠腫（グリオーマ）の治療抵抗性に関連した不均一性獲得機構の解明とそれに対応する治療戦略の構築
(英語) Analysis of the mechanisms for development of tumor heterogeneity related to treatment resistance of gliomas and discovery of therapeutic strategies
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部脳神経外科 講師 武笠 晃丈
所属 役職 氏名： (英語) Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Assistant professor, Akitake Mukasa
- 実施期間： 平成28年 9月 1日 ～ 平成29年 3月31日
- 分担研究 (日本語) グリオーマの治療抵抗性・不均一性の解明と治療戦略構築
開発課題名： (英語) Analysis of the mechanisms for development of tumor heterogeneity and treatment resistance of gliomas and discovery of therapeutic strategies.
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部脳神経外科 講師 武笠 晃丈
所属 役職 氏名： (英語) Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Assistant professor, Akitake Mukasa
- 分担研究 (日本語) 脳腫瘍検体・臨床データ収集と遺伝子異常の解析及びオミクス解析用臨床検体の統合的な分子遺伝学的解析
開発課題名： (英語) The acquisition of tumor samples and clinical data and the analysis of their genetic alterations, and the integrated molecular genetic analysis of the samples.
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部脳神経外科 助教 田中 將太
所属 役職 氏名： (英語) Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Assistant professor, Shota Tanaka

分 担 研 究 (日本語) グリオーマのマルチオミクス統合解析
開 発 課 題 名 : (英 語) The integrated multi-omics analysis of gliomas
研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学 先端科学技術研究センター
ゲノムサイエンス分野 特任講師 永江 玄太
所属 役職 氏名 : (英 語) Genome Science Division, Research Center for Advanced Science and
Technology, The University of Tokyo, Assistant professor, Genta
Nagae

分 担 研 究 (日本語) グリオーマに対する免疫療法の有効性の検証
開 発 課 題 名 : (英 語) The evaluation of the efficacy of immunotherapy for gliomas
研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部 免疫細胞治療学講座
特任講師 松下 博和
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Immunotherapeutics, The University of Tokyo,
Assistant professor, Hirokazu Matsushita

分 担 研 究 (日本語) 脳腫瘍検体・臨床データ収集と遺伝子異常の解析及びマルチコホート解析
開 発 課 題 名 : (英 語) The acquisition of tumor samples and clinical data and the analysis
and multi-cohort evaluation of their genetic alterations.
研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科
科長 成田 善孝
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Neurosurgery and Neuro-Oncology, National Cancer Center
Hospital, Chief, Yoshitaka Narita

分 担 研 究 (日本語) 脳腫瘍検体・臨床データ収集と遺伝子異常の解析
開 発 課 題 名 : (英 語) The acquisition of tumor samples and clinical data and the analysis
of their genetic alterations.
研究開発分担者 (日本語) 学校法人埼玉医科大学 国際医療センター 脳脊髄腫瘍科
教授 西川 亮
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Neuro-Oncology/Neurosurgery, Saitama International
Medical Center, Saitama Medical University,
Professor, Ryo Nishikawa

分 担 研 究 (日本語) 脳腫瘍検体・臨床データ収集と遺伝子異常の解析
開 発 課 題 名 : (英 語) The acquisition of tumor samples and clinical data and the analysis
of their genetic alterations.
研究開発分担者 (日本語) 学校法人獨協学園 獨協医科大学 腫瘍センター
センター長 植木 敬介
所属 役職 氏名 : (英 語) Director, Comprehensive Cancer Center, Dokkyo Medical University.
Keisuke Ueki

分 担 研 究 (日本語) 脳腫瘍検体・臨床データ収集と遺伝子異常の解析
開 発 課 題 名 : (英 語) The acquisition of tumor samples and clinical data and the analysis
of their genetic alterations.

研究開発分担者 (日本語) 学校法人杏林学園 杏林大学 医学部 脳神経外科学 教授 永根 基雄
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Neurosurgery, Kyorin University Faculty of Medicine,
Professor, Motoo Nagane

分 担 研 究 (日本語) 脳腫瘍検体・臨床データ収集と遺伝子異常の解析
開 発 課 題 名 : (英 語) The acquisition of tumor samples and clinical data and the analysis
of their genetic alterations.

研究開発分担者 (日本語) 学校法人東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 先端工学外科学分野
教授 村垣 善浩
所属 役職 氏名 : (英 語) Faculty of Advanced Techno-Surgery (FATS), Institute of Advanced
Biomedical Engineering & Science , Tokyo Women's Medical University,
Professor, Yoshihiro Muragaki

分 担 研 究 (日本語) 脳腫瘍検体・臨床データ収集と遺伝子異常の解析
開 発 課 題 名 : (英 語) The acquisition of tumor samples and clinical data and the analysis
of their genetic alterations.

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人横浜市立大学大学院医学研究科 脳神経外科学
助教 中村 大志
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Yokohama
City University, Assistant Professor, Nakamura Taishi

II. 成果の概要（総括研究報告）

これまで、グリオーマ不均一性のマルチオミクス解析のため、まずは、神経膠腫手術検体の収集と基本的な臨床データの取得、遺伝子異常の検索などを、武笠晃丈講師（東京大学医学部 脳神経外科）、田中將太助教（東京大学医学部 脳神経外科）、成田善孝科長（国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科）、西川亮教授（埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科）、植木敬介教授（獨協医科大学 腫瘍センター）、永根基雄教授（杏林大学医学部 脳神経外科学）、村垣善浩教授（東京女子医科大学 脳神経外科）、中村大志助教（横浜市立大学医学部 脳神経外科学）らの協力により行った。特に、これまでにオミクスデータを取得したオリゴデンドログリオーマの初発・再発症例に対して、ゲノム解析結果解釈のための詳細な臨床データ収集を行った。さらに、部位的な変異不均一性の検証のため、小脳神経膠腫 28 例の検体を収集し臨床情報を取得した。

このようにして収集した検体から、対象を選定した後、永江玄太特任講師（東京大学 先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野）らとの協力により、エクソームシーケンス、RNA-シーケンス、メチローム解析などのマルチオミクス解析と、その統合データ解析が施行された。さらに、Tab-chip によるヒドロキシメチルシトシン、メチルシトシン解析を行った結果、IDH 遺伝子変異例ではヒドロキシメチルシトシンの減少、メチルシトシンの上昇が見られた。乏突起神経膠腫データのバイオインフォマティクス統合解析結果では、再発例に共通の強力な driver 変異の獲得は見られなかった。星細胞腫化学療法後の再発時には、hypermutator 出現がミスマッチ修復遺伝子の変異獲得とともに確認されたが、オリゴデンドログリオーマにはこのような現象は見られなかった。これらはオリゴデンドログリオーマの、比較的安定した臨床所見を反映している結果といえた。しかしながら FUBP1, TCF12 変異などは再発例で、少数例ではあるが複数例で加わっている変異であり、悪性化を標的とした治療における、ターゲット分子の候補として抽出しえた。また、小脳神経膠腫に関して exome sequencing を行った結果、大脳の神経膠腫と異なった変異プロファイルを有していることが示唆された。これら不均一性に関わる標的分子に対する治療法開発のため、神経膠腫細胞モデルの開発を行った。

さらに、松下博和特任講師（東京大学医学部 免疫細胞治療学講座）らの協力のより、グリオーマの多様性に対応した免疫状態の検証を行った。これまでに収集したオミクスデータ解析の結果に基づき、免疫逃避機構の一つとして、antigen presentation machinery と相補的な関係となるような機構を見出した。初発再発ペアでの臨床腫瘍検体のエクソーム、RNA シーケンスを行い、完全なデータが得られた検体を解析対象とし、ソフトウェア NetMHCpan を用いて症例毎に predicted neoantigen をリストアップし、さらに各遺伝子発現量と DNA, RNA での mutant allele frequency を元に算出した neoantigen 発現率を症例毎に算出したところ、初発時に比べ再発時には neoantigen の発現率の変化が特徴的に認められた。この現象は、新たな免疫逃避機構である可能性が示唆された。さらに gene ontology 解析の結果、この neoantigen 発現率の変化は初発から再発での免疫応答の変化と相関関係が示唆された。さらに、免疫機構評価を動物実験で行うため、マウス hypermutator 脳腫瘍モデルの開発を行った。

To perform multi-omics analysis regarding glioma heterogeneity, we firstly collected surgically resected tumor specimens and basic clinical data on them, and determined well-known molecular abnormalities in these gliomas with the corporation of Dr. Akitake Mukasa (Department of Neurosurgery, The University of Tokyo), Dr. Shota Tanaka (Department of Neurosurgery, The University of Tokyo), Dr. Yoshitaka Narita (Department of Neurosurgery and Neuro-Oncology, National Cancer Center Hospital), Dr. Ryo Nishikawa (Department of Neuro-Oncology/Neurosurgery, Saitama International Medical Center), Dr. Keisuke Ueki (Comprehensive Cancer Center, Dokkyo Medical University), Dr. Motoo Nagane (Department of Neurosurgery, Kyorin University Faculty of Medicine), Dr. Hiroshi Muragaki (Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University), Dr. Taishi Nakamura (Department of Neurosurgery, Yokohama City University). In Particular, we collected detailed clinical data of primary and recurrent oligodendrogliomas in which we have acquired omics data to see their relationship to the genomic data. Furthermore, we collected specimens of 28 cerebellum gliomas and acquired clinical information on them.

For the selected specimens that we collected, multi-omics analysis such as exome sequence, RNA-seq, and methylome analysis, and subsequent integrated omics-data analysis were performed with the cooperation of Dr. Genta Nagae (Genome Science Division, Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo). In addition, we performed Tab-chip analysis and a decrease in 5-hydroxymethylcytosine (5hmC) and an increase of the 5-methylcytosine (5mC) was observed in IDH-mutant gliomas. By bioinformatics analysis of the omics data of oligodendrogliomas, we demonstrated that the acquisition of driver gene mutations was not common in recurrent samples. Emergence of hypermutator phenotype accompanied with acquired mismatch repair gene mutation was observed in recurrent astrocytomas treated previously with chemotherapy, however, such phenomenon was not seen in recurrent oligodendrogliomas. We concluded that these observations are relevant to the relatively stable clinical course of patients with oligodendroglioma. FUBP1 and TCF12 gene mutations were among a few recurrent mutations found in relapsed tumors, and were considered to be candidate molecules for targeted therapy in malignantly progressed gliomas. In addition, we revealed that cerebellar gliomas have different molecular profiles from cerebral gliomas by performing exome-sequence analysis. Furthermore, we tried to develop a glioma cell model for the establishment of a strategy to target molecules that might be related to tumor heterogeneity.

We also investigated the immune status of glioma in relationship with tumor heterogeneity with the cooperation of Dr. Hirokazu Matsushita (Department of Immunotherapeutics, The University of Tokyo). Based on the omics data that we collected, we found out the mechanism of immune escape, which is complementary to the antigen presentation machinery. We listed up predicted neoantigens using NetMHCpan software, and estimated the neoantigen expression rate by calculating based on their gene expression levels as well as mutant allele frequency in DNA and RNA. Then we realized the changes in neoantigen expression rate were characteristic in recurrent tumors compared with primary tumors and the novel immune escape mechanism was suggested. Gene ontology analysis suggested this characteristic change is related to the change of immune response between primary and recurrent gliomas. Furthermore, we are developing a mouse model of brain tumor showing the hypermutator phenotype for the evaluation of immune status.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 7件、国際誌 22件）

1. Lan Q, Wang A, Cheng Y, Mukasa A, Ma J, Hong L, Yu S, Sun L, Huang Q, Purow B, Li M. Guanylate binding protein-1 mediates EGFRvIII and promotes glioblastoma growth in vivo but not in vitro. *Oncotarget*. 2016, 7(9):9680-91.
2. Nagashima H, Tanaka K, Sasayama T, Irino Y, Sato N, Takeuchi Y, Kyotani K, Mukasa A, Mizukawa K, Sakata J, Yamamoto Y, Hosoda K, Itoh T, Sasaki R, Kohmura E. Diagnostic value of glutamate with 2-hydroxyglutarate in magnetic resonance spectroscopy for IDH1 mutant glioma. *Neuro Oncol*. 2016, 18(11):1559-1568.
3. Arita H, Yamasaki K, Matsushita Y, Nakamura T, Shimokawa A, Takami H, Tanaka S, Mukasa A, Shirahata M, Shimizu S, Suzuki K, Saito K, Kobayashi K, Higuchi F, Uzuka T, Otani R, Tamura K, Sumita K, Ohno M, Miyakita Y, Kagawa N, Hashimoto N, Hatae R, Yoshimoto K, Shinojima N, Nakamura H, Kanemura Y, Okita Y, Kinoshita M, Ishibashi K, Shofuda T, Kodama Y, Mori K, Tomogane Y, Fukai J, Fujita K, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Moriuchi S, Nonaka M, Suzuki H, Shibuya M, Maehara T, Saito N, Nagane M, Kawahara N, Ueki K, Yoshimine T, Miyaoka E, Nishikawa R, Komori T, Narita Y, Ichimura K. A combination of TERT promoter mutation and MGMT methylation status predicts clinically relevant subgroups of newly diagnosed glioblastomas. 2016, *Acta Neuropathol Commun*. 4(1):79.
4. Furuse M, Nonoguchi N, Kuroiwa T, Miyamoto S, Arakawa Y, Shinoda J, Miwa K, Iuchi T, Tsuboi K, Houkin K, Terasaka S, Tabei Y, Nakamura H, Nagane M, Sugiyama K, Terasaki M, Abe T, Narita Y, Saito N, Mukasa A, Ogasawara K, Beppu T, Kumabe T, Nariai T, Tsuyuguchi N, Nakatani E, Kurisu S, Nakagawa Y, Miyatake SI. A prospective multicenter single-arm clinical trial of bevacizumab for patients with surgically untreatable symptomatic brain radiation necrosis. *Neurooncol Pract*. 2016, 3(4):272-280.
5. Takahashi, Soma T, Mukasa A, Koyama, Arai T, Momose T. An automated voxel-based method for calculating the reference value for a brain tumour metabolic index using 18F-FDG PET and 11C-Methionine PET. *Ann Nucl Med* 2017, 31(3):250-259.
6. Aihara K, Mukasa A, Nagae G, Nomura M, Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Shibahara J, Takahashi M, Momose T, Tanaka S, Takayanagi S, Yanagisawa S, Nejo T, Takahashi S, Omata M, Otani R, Saito K, Narita Y, Nagane M, Nishikawa R, Ueki K, Aburatani H, Saito N. Genetic and epigenetic stability of oligodendrogliomas at recurrence. *Acta Neuropathol Commun*. 2017, 5(1):18.
7. 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. 2016, 59-63.
8. 武笠晃丈, 田中将太, 斉藤延人. 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.

9. Hayashi G, Koyama K, Shiota H, Kamio A, Umeda T, Nagae G, Aburatani H, Okamoto A. Base-Resolution Analysis of 5-Hydroxymethylcytosine by One-Pot Bisulfite-Free Chemical Conversion with Peroxotungstate. *J Am Chem Soc.* 138(43):14178-14181, 2016.
10. Fujimoto A, Furuta M, Totoki Y, Tsunoda T, Kato M, Shiraishi Y, Tanaka H, Taniguchi H, Kawakami Y, Ueno M, Gotoh K, Ariizumi S, Wardell CP, Hayami S, Nakamura T, Aikata H, Arihiro K, Boroevich KA, Abe T, Nakano K, Maejima K, Sasaki-Oku A, Ohsawa A, Shibuya T, Nakamura H, Hama N, Hosoda F, Arai Y, Ohashi S, Urushidate T, Nagae G, Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Ojima H, Hiraoka N, Okusaka T, Kubo M, Marubashi S, Yamada T, Hirano S, Yamamoto M, Ohdan H, Shimada K, Ishikawa O, Yamaue H, Chayama K, Miyano S, Aburatani H, Shibata T, Nakagawa H. Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer. *Nat Genet.* 48(5):500-9, 2016.
11. Saito Y, Nagae G, Motoi N, Miyauchi E, Ninomiya H, Uehara H, Mun M, Okumura S, Ohyanagi F, Nishio M, Satoh Y, Aburatani H, Ishikawa Y. Prognostic significance of CpG island methylator phenotype in surgically resected small cell lung carcinoma. *Cancer Sci.* 107(3):320-5, 2016.
12. Uchi R, Takahashi Y, Niida A, Shimamura T, Hirata H, Sugimachi K, Sawada G, Iwaya T, Kurashige J, Shinden Y, Iguchi T, Eguchi H, Chiba K, Shiraishi Y, Nagae G, Yoshida K, Nagata Y, Haeno H, Yamamoto H, Ishii H, Doki Y, Inuma H, Sasaki S, Nagayama S, Yamada K, Yachida S, Kato M, Shibata T, Oki E, Saeki H, Shirabe K, Oda Y, Maehara Y, Komune S, Mori M, Suzuki Y, Yamamoto K, Aburatani H, Ogawa S, Miyano S, Mimori K. Integrated Multiregional Analysis Proposing a New Model of Colorectal Cancer Evolution. *PLoS Genet.* 12(2):e1005778, 2016.
13. Karasaki T, Nagayama K, Kuwano H, Nitadori JI, Sato M, Anraku M, Hosoi A, Matsushita H, Takazawa M, Ohara O, Nakajima J, Kakimi K. Prediction and prioritization of neoantigens: integration of RNA sequencing data with whole-exome sequencing. *Cancer Sci.* 2017, 108(2), 170-177.
14. 松下博和. 免疫編集とネオ抗原の意義. 炎症と免疫. 2017, 25(3), 57-61.
15. 松下博和. 免疫チェックポイント阻害とネオ抗原特異的 T 細胞. カレントセラピー. 2017, 35(2), 113-119.
16. Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, Matsushita Y, Arita H, Yonezawa M, Yoshida A, Fukushima S, Takami H, Ichimura K, Shibui S. Glioblastomas with IDH1/2 mutations have a short clinical history and have a favorable clinical outcome. *Jpn J Clin Oncol.* 2017, 46(1):31-9.
17. Huang T, Alvarez AA, Pangen RP, M Horbinski C, Lu S, Kim SH, James CD, J Raizer J, A Kessler J, Brenann CW, Sulman EP, Finocchiaro G, Tan M, Nishikawa R, Lu X, Nakano I, Hu B, Chang SY. A regulatory circuit of miR-125b/miR-20b and Wnt signaling controls glioblastoma phenotypes through FZD6-modulated pathways. *Nat Commun.* 2016, 7:12885.
18. Otani R, Uzuka T, Ueki K: Classification of adult diffuse gliomas by molecular markers-a short review with historical footnote. *Jpn J Clin Oncol.* 2017, 47(1): 2-6

19. Nitta Y, Shimizu S, Shishido-Hara Y, Suzuki K, Shiokawa Y, Nagane M: Nimotuzumab enhances temozolomide induced growth suppression of glioma cells expressing mutant EGFR *in vivo*. *Cancer Med* 2016, 5 (3): 486-499.
20. Tsuchihashi K, Okazaki S, Ohmura M, Ishikawa M, Sampetean O, Onishi N, Wakimoto H, Yoshikawa M, Seishima R, Iwasaki Y, Morikawa T, Abe S, Takao A, Shimizu M, Masuko T, Nagane M, Furnari FB, Akiyama T, Suematsu M, Baba E, Akashi K, Saya H, and Nagano O: The EGF receptor promotes the malignant potential of glioma by regulating amino acid transport system xc(-). *Cancer Res* 2016, 76 (10): 2954-2963.
21. 久米賢, 五明美穂, 小林啓一, 齊藤邦昭, 土屋一洋, 似鳥俊明, 塩川芳昭, 永根基雄: 神経膠腫における ¹H-Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS)と LCModel を用いた 2-hydroxyglutarate (2-HG)検出及びその定量的解析. *杏林医会誌* 2016, 47 (3): s21-25.
22. Yamagishi Y, Maruyama K, Kobayashi K, Kume S, Sasaki N, Yokoya S, Saito K, Shiokawa Y, and Nagane M: Black hairy tongue after chemotherapy for malignant brain tumors. *Acta Neurochir* 2017, 159: 169-172.
23. 山岸 夢希, 小林 啓一, 齊藤 邦昭, 久米 賢, 川井田 善太郎, 佐々木 重嘉, 塩川 芳昭, 永根基雄: 高齢者膠芽腫に対する術後放射線治療および化学療法を選択と予後に関する検討. *Geriatric Neurosurgery* 2017, 29: 25-37.
24. 小林啓一, 永根基雄: 再発膠芽腫に対する治療の up to date. *脳神経外科速報* 2016, 26 (9): 939-947.
25. Okamoto S, Nitta M, Maruyama T, Sawada T, Komori T, Okada Y, Muragaki Y. Bevacizumab changes vascular structure and modulates the expression of angiogenic factors in recurrent malignant gliomas. *Brain Tumor Pathol.* 2016, 33, 2, 129-36.
26. Saito T, Muragaki Y, Maruyama T, Komori T, Tamura M, Nitta M, Tsuzuki S, Kawamata T. Calcification on CT is a simple and valuable preoperative indicator of 1p/19q loss of heterozygosity in supratentorial brain tumors that are suspected grade II and III gliomas. *Brain Tumor Pathol.* 2016, 33, 3, 175-82.
27. Saito T, Sugiyama K, Ikawa F, Yamasaki F, Ishifuro M, Takayasu T, Nosaka R, Nishibuchi I, Muragaki Y, Kawamata T, Kurisu K. Permeability Surface Area Product Using Perfusion Computed Tomography Is a Valuable Prognostic Factor in Glioblastomas Treated with Radiotherapy Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide. *World Neurosurg.* 2017, 97, 21-26.
28. Fukui A, Muragaki Y, Saito T, Maruyama T, Nitta M, Ikuta S, Kawamata T. Volumetric Analysis Using Low-Field Intraoperative Magnetic Resonance Imaging for 168 Newly Diagnosed Supratentorial Glioblastomas: Effects of Extent of Resection and Residual Tumor Volume on Survival and Recurrence. *World Neurosurg.* 2017, 98, 73-80.
29. Takakura T, Muragaki Y, Tamura M, Maruyama T, Nitta M, Niki C, Kawamata T. Navigated transcranial magnetic stimulation for glioma removal: prognostic value in motor function recovery from postsurgical neurological deficits. *Journal of Neurosurgery.* 2017, 6, 1-15.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 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, 口頭, 武笠晃丈, 第 21 回脳腫瘍の外科学会, 2016/9/9, 国内.
2. 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, 口頭, 武笠晃丈, 第 75 回日本脳神経外科学会, 2016/9/30, 国内.
3. Influence of anticancer therapy on clonal evolution and intratumoral heterogeneity of gliomas, 口頭, Akitake Mukasa, 75rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2016/10/8, 国内.
4. Molecular pathological analysis on IDH-wildtype adult low-grade gliomas, ポスター, Akitake Mukasa, Koki Aihara, Genta Nagae, Junji Shibahara, Shota Tanaka, Shunsaku Takayanagi, Masashi Nomura, Motoo Nagane, Yoshitaka Narita, Keisuke Ueki, Ryo Nishikawa, Hiroyuki Aburatani, Nobuhito Saito. 21th Annual Meeting of the Society of Neuro-Oncology, 2016/11/19, 国外.
5. 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, 口頭, 武笠晃丈, Temozolomide Forum in HIROSHIMA 2016, 2016/12/13, 国内.
6. 脳腫瘍領域の国際共同ゲノム研究の現状と課題, 口頭, 武笠晃丈, 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成 28 年度プロジェクト連携シンポジウム テーマ: 国際共同研究・国際展開, 2016/12/14, 国内.
7. The characteristics of molecular profile changes in recurrent lower grade gliomas and their implication for therapeutic strategy, 口頭, Akitake Mukasa, The 8th Institute for Refractory Cancer Research (IRCR) International Symposium, 2017/1/13, 国外.
8. Immunoediting of mutation associated neoantigens in the tumor, 口頭, 第 45 回日本免疫学会, Hirokazu Matsushita, Kazuhiro Kakimi, 2016/12/7, 国内.
9. Epigenomic dysregulation of hepatic enhancers in liver cancer, 口頭, Nagae G, Renard-Guillet C, Tatsuno K, Yamamoto S, Ueda H, Midorikawa Y, Nakagawa H, Shibata T, Aburatani H Aburatani H. The 75th Japan Cancer Association Annual Meeting, 2016/10/6, 国内.
10. The TET1 promotes malignant characteristics by aberrant enhancer hydroxymethylation in hepatocellular carcinoma, ポスター, Nagae G, Shirai K, Seki M, Kamio A, Midorikawa Y, Tateishi K, Ichinose M, Aburatani H, 41st Naito Conference, 2016/7/7, 国内.
11. Integrated analysis of genetic and epigenetic aberrations in hepatocellular carcinoma, Nagae G, Aburatani H, The 12th Japan Society of Hepatology Single Topic Conference, 2016/7/22, 国内.
12. ネオアンチゲンに対する免疫応答と免疫シグネチャーの解析, 口頭, 第 14 回 日本免疫治療学研究会学術集会, 松下博和, 垣見和宏, 2017/2/11, 国内.
13. Genetic and histological stability of 1p/19q co-deleted gliomas at recurrence. Ueki K, Aihara K, Mukasa A, Aburatani H, Kim P. 口頭, 21st International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, 2016/4/12, 国内.

14. IDH mutated/19q loss/1p intact anaplastic astrocytoma の臨床的病理学的性質 大谷亮平、宇塚岳夫、松田葉月、樋口芙未、金彪、植木敬介、ポスター、第 34 回日本脳腫瘍学会, 2016/12/4, 国内
15. Narita Y, Nagane M, Kagawa N, Mishima K, Yamamoto T, Wakabayashi T, Hamada T, Odagawa R, Nishimura Y, Kiriyama T, Xiong H, Ocampo C, Nishikawa R. ポスター, Tolerability and pharmacokinetics (PK) of ABT-414 in Japanese patients (pts) with malignant glioma. ESMO ASIA 2016, 2016/12/17, 国外.
16. 神経膠腫の標準治療と WHO2016 新分類下での治療開発. 口頭, 永根基雄, 第 21 回日本脳腫瘍の外科学会, 2016/9/9, 国内.
17. Integrated analysis of methylation of *MGMT* promoter and alteration of mismatch repair enzymes in glioblastoma. ポスター, Nagane M, Saito K, Kobayashi K, Shimizu S, Suzuki K, Sasaki N, Kume S, Yamagishi Y, Shiokawa Y, 13th Asian Society for Neuro-Oncology Annual Scientific Meeting, 2016/9/11-14, 国外.
18. 悪性脳腫瘍治療のエビデンスと標準治療：神経膠腫・悪性リンパ腫を中心に. 口頭, 永根基雄, 第 7 回悪性神経膠腫治療カンファレンス, 2016/10/2, 国内.
19. 悪性神経膠腫に関する国内外の臨床研究動向. 口頭, 永根基雄, GLIADEL CONFERENCE IN TOKYO, 2016,12/10, 国内.
20. Difficult Anaplastic Glioma. 口頭, Motoo Nagane, ESMO ASIA 2016, 2016/12/16, 国外.
21. WHO2016 update に伴う退形成性神経膠腫の診断・治療上の問題点. 永根基雄、小林啓一、齊藤邦昭、清水早紀、鈴木香、千葉知宏、柴原純二、塩川芳昭, 第 52 回 ニューロオンコロジーの会, 2017/1/14, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし