

令和元年6月11日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04295

研究課題名(和文) 腫瘍内微小環境特性の解析成果を応用した局所腫瘍制御と遠隔転移抑制の同時達成の試み

研究課題名(英文) An attempt to achieve both controlling local tumors and repressing distant metastases through exploiting analytical findings concerning characteristics of intratumor microenvironment

研究代表者

増永 慎一郎 (Masunaga, Shin-ichiro)

京都大学・複合原子力科学研究所・教授

研究者番号：80238914

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 7,800,000円

研究成果の概要(和文)：局所腫瘍内の腫瘍細胞のp53 statusは、中性子捕捉療法に必須とされる¹⁰B化合物からの¹⁰Bの分布効率や、線照射に対する感受性に影響するが、高線エネルギー付与放射線照射や原子炉中性子線照射によってこの感受性への影響は効率よく緩和された。また、酸素化休止期腫瘍細胞における大きなガンマ線照射後の回復能は、糖尿病治療薬のメトホルミンで効率よく抑えられ、腫瘍細胞の低酸素誘導因子の欠損が、グルコース枯渇下や低酸素下でのメトホルミン感受性を高め、メトホルミン共存下での放射線感受性も高めた。他方、実験動物に移植された腫瘍への中性子捕捉療法施行時の原子炉運転出力は高い方が治療効果も高かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍細胞のp53 statusや低酸素誘導因子の欠損の有無などゲノム特性によって、癌治療効果が変化し、悪性腫瘍に多いp53変異型腫瘍細胞では、その効果が低下する。高線エネルギー付与放射線照射はこの低下を効率よく抑制し、中性子捕捉療法では、全腫瘍細胞と休止期腫瘍細胞との間の¹⁰B分布量の差が、p53 statusの変異によってp53野生型より小さくなるために、腫瘍全体としてより均一な線量の付与が可能となり病変部全体としての制御可能性が高まる。さらには、中性子捕捉療法施行時に用いる原子炉の運転出力は高い方が、殺腫瘍細胞効果も高まるので、治療に必要な照射時間は短くても十分な治療効果を期待できる。

研究成果の概要(英文)：The p53 status of tumor cells in the local tumor influenced the distribution efficiency of ¹⁰B from ¹⁰B compounds, which are essential for neutron capture therapy, and the sensitivity to gamma-ray irradiation. The effect on the sensitivity to gamma-rays were efficiently suppressed by irradiation using high linear energy transfer radiation or reactor neutron beams. In addition, large recovery capacity from gamma-ray-induced damage in oxygenated quiescent tumor cells was efficiently suppressed with antidiabetic drug metformin. Hypoxia-inducible factor 1-alpha deficiency in tumor cells increased the metformin sensitivity under glucose deprivation or hypoxia, and the sensitivity to gamma-ray irradiation in combination with metformin. On the other hand, the higher the operation power of the reactor at the time of neutron capture therapy for the tumors implanted in the experimental animal, the higher the therapeutic effect.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：休止期腫瘍細胞 腫瘍内微小環境 中性子捕捉療法 転移 ゲノム改変操作

1. 研究開始当初の背景

- (1) 研究代表者のこれまでの実験動物腫瘍を用いた研究成果と他研究者の研究成果より、急性の低酸素細胞分画(Acute or cyclic hypoxia)の操作(Manipulation)による影響は、腫瘍内増殖期(P)癌細胞で顕著で、その操作は局所腫瘍からの遠隔転移に大きく影響する事が明らかとなっている。他方、慢性の低酸素細胞分画(Chronic hypoxia)の操作(Manipulation)による影響は、腫瘍内休止期(Q)癌細胞において顕著で、通常の癌治療に対して P 腫瘍細胞と比べて有意に抵抗性である Q 腫瘍細胞の感受性に大きな影響を与え、局所腫瘍全体としての制御効果に大きく影響を及ぼす事も明らかとなっている。
- (2) 本研究代表者が所属する部局では、実験治療として原子炉からの中性子線ビームを用いた中性子捕捉療法(BNCT)がこの十数年来施行されており、患者に対する BNCT 施行時に使用されてきた 2 種類の ^{10}B 化合物である boronophenylalanine- ^{10}B (BPA) と sodium mercaptododecaborate- ^{10}B (BSH)を用いて、実験動物腫瘍に対する BNCT を施行すると、BSH を用いる場合には腫瘍内 Q 癌細胞をより効率よく制御し、BPA を用いる場合には局所腫瘍からの遠隔転移をより効率よく抑える事が明らかとなっている。他方、BNCT の臨床研究では、患者の BNCT 適応可否を決めるための BNCT 施行前の ^{18}F -BPA-PET 所見において、腫瘍への ^{10}B 分布がその増殖能に大きく依存し、化学療法中や直後など増殖能が抑えられた腫瘍では ^{10}B 分布が不良となる事が示されている。即ち、BNCT においても、Q 腫瘍細胞の制御が腫瘍全体の制御に直結する事となり、局所腫瘍制御に加え、遠隔転移抑制の点から考慮し、BSH と BPA との同時使用の有用性が示唆され、腫瘍への ^{10}B のさらなる選択的分布の向上を目指す新規中性子捕捉化合物開発も精力的に展開されている。
- (3) 他方、本研究申請代表者のこれまでの研究は、固形腫瘍内の Q 腫瘍細胞分画の低酸素細胞分画の大きさが、固形腫瘍全体としての低酸素細胞分画よりも有意に大きい、決して 100% が低酸素ではなく、100% よりも有意に小さい事を示している。この点に研究代表者が注目し、2-nitro-imidazole 系薬剤の低酸素細胞増感剤の 1 種であるピモニダゾールとピモニダゾールに対する単クローン抗体を用いた低酸素領域の細胞の識別と、研究代表者が考案し駆使してきた腫瘍内の Q 腫瘍細胞の感受性を選択的に検出する手法を組み合わせ、Q 腫瘍細胞内の低酸素ではない分画の放射線感受性を、世界で初めて選択的に検出する事に成功している。研究代表者がすでに明らかにしているが、放射線照射や抗癌剤処置が誘導する DNA 損傷からの回復現象が、Q 腫瘍細胞分画では、腫瘍全体としての回復現象より有意に大きい事、Q 腫瘍細胞の「休止性(Quiescent status)」という特徴、という 2 つの特性より、いわゆる癌幹細胞との共通点も見いだされ、局所腫瘍制御と遠隔転移抑制効果に対する、腫瘍微小環境因子の影響に加えて、今後は癌幹細胞性との関連も解析し得ると考えている。
- (4) 他方、腫瘍内の癌細胞周囲微小環境の特性に着目した新規の薬剤開発も創薬化学を専門とする研究分担者としてすでに開始しており、低酸素に着目した選択的低酸素細胞毒と熱中性子捕捉化合物(BSH)とのハイブリッド化合物(TX-2100)が、従来の中性子捕捉化合物が分布しがたい腫瘍内の Q 腫瘍細胞にも効率的に分布し、BNCT による局所腫瘍制御効果を有意に向上させ得る事が示されている。さらには、腫瘍細胞や血管内皮細胞に高発現し、転移、浸潤、血管新生等に関与するインテグリン $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ 受容体に着目し、インテグリン受容体リガンドペプチドをポロクラスタに導入した腫瘍細胞標的ポロンキャリア(GPU-201)の開発も完了させ、BNCT 後の局所腫瘍制御の点から見た有用性も示されている。

2. 研究の目的

- (1) 腫瘍内微小環境に影響させるためのその他の具体的な併用処置としては、低酸素特異的殺腫瘍細胞効果を示すことが研究代表者によってすでに明らかにされた臨床使用の経験のあるヘキサメチレンテトラミンや、食品などにすでに添加され安全性が確認されている薬剤溶解促進剤である水溶性シクロデキストリンなどの併用、腫瘍血管正常化作用による治療増強効果を期待する血管新生阻害剤のベパシツマブ、ウォルトマニンやサリドマイドの分割投与も考慮した併用、殺癌幹細胞特性が報告された経口抗糖尿病薬のメトフォルミンや低グルコース環境下で殺腫瘍細胞効果が増強される同じく経口抗糖尿病薬のフェンフォルミンの併用などを計画している。これまで、固形腫瘍内で腫瘍細胞が休止期となる原因に、低酸素状況のみならず低栄養状況も推定されているので、これらピグアナイド系薬剤投与による影響は非常に興味深く、腫瘍内休止期細胞分画の特性に関する新知見も十分に期待できると考えている。さらに、マウスへの腫瘍形成能を維持させたゲノム編集された遺伝子改変腫瘍細胞を確立し、Q 腫瘍内細胞の感受性を選択的に検出するための手法と遠隔転移抑制効果を同時に評価できる *in vivo* 動物実験アッセイ法を用いて、ゲノムと固形腫瘍の局所腫瘍制御能および遠隔転移抑制能との関連性も解析する計画である。
- (2) 遺伝子改変技術をも駆使した酸素化状況を含む腫瘍内微小環境を解析後、放射線治療、温熱処置、薬剤処置などの各癌治療施行による局所腫瘍制御能や遠隔転移抑制能との関連性を考察し、癌患者の病変部腫瘍の状況に合わせたよりテーラーメイド的な治療法を提案する為のデータとしていきたい。特に、世界的に見ても、現在、当部局のみで施行される中性子捕捉療法にもこの解析手法を適応し、この治療の施行時に必須となる中性子捕捉化合物の新規開発や最適投与法の開発にもつなげたい。
- (3) Q 腫瘍細胞に関する研究自体、及びその解析手法自体、共に非常に稀有なものであり、さ

らに、腫瘍内微小環境や癌幹細胞特性の解析も加味した局所腫瘍への治療が及ぼす遠隔転移への影響に関する解析を目指す本研究は、極めて独創的なものである。腫瘍内の微小環境の多くは、絶えず変化する癌細胞外の環境ストレスの一つと考えられるが、このストレスを克服して生き残るために癌細胞には不均一性という特性が備わっている。従って、変化する様々な微小環境下でもたえず殺腫瘍細胞効果を期待できる治療法の開発が切望されており、癌細胞の不均一性獲得の大きな原因の一つである、癌幹細胞の分化によって生み出されるヒエラルキー（階層組織）的な細胞特性の出現を抑えるためにも、腫瘍内微小環境特性に基づく癌幹細胞を標的とした開拓的治療法の探索は極めて重要である。

3. 研究の方法

- (1) BrdU, ピモニダゾール, 幹細胞マーカー等で標識した固形腫瘍に、腫瘍内微小環境の修飾等の処置を併用し、中性子捕捉療法を含む各局所腫瘍治療法を施行し、病変腫瘍全体としての効果と共に、Q 腫瘍細胞、低酸素腫瘍細胞、幹細胞マーカー標識細胞などの注目している細胞分画の効果を選択的に検出する。同時に、易遠隔転移性の腫瘍系を用いて、遠隔転移能の評価も行う。
- (2) 病変部腫瘍内の微小環境を修飾する各治療法の特性を把握後には、腫瘍内微小環境の特性に着目した新規の癌治療用薬剤開発にも反映させ、有望な併用薬剤が選別された後には、毒性評価の後、臨床現場への適応も目指す。中でも、毒性の問題から現在 BSH と BPA の 2 種類しか BNCT の現場で使用されない¹⁰B 化合物であるが、新規の中性子捕捉化合物の開発にも貢献したい。
- (3) 「ゲノム編集」技術を用いて、マウスへの腫瘍形成能を維持させたゲノム編集された遺伝子改変腫瘍細胞を確立し、その後、休止期腫瘍細胞の感受性を選択的に検出するための手法と遠隔転移抑制効果を同時に評価できる *in vivo* 動物実験アッセイ法を用いて、ゲノムと固形腫瘍の局所腫瘍制御能および遠隔転移抑制能との関連性を解析する。さらには、ピモニダゾールとピモニダゾールに対する単クローン抗体を用いた低酸素領域の識別法を組み合わせ、Q 腫瘍細胞分画内の低酸素ではない (= 酸素化) 細胞分画の感受性も検出し、癌幹細胞性との関連性をも解析する。

4. 研究成果

- (1) 固形腫瘍内 Q 腫瘍細胞の感受性を加味した局所腫瘍制御に及ぼす腫瘍細胞の *p53 status* の影響をさらに詳しく解析し、ガンマ線照射後に認められる回復現象が *p53* 変異型腫瘍細胞ではほとんど認めない事、Q 腫瘍細胞で顕著に認められた回復現象が、高 LET (Linear energy transfer) 放射線照射や原子炉熱外中性子線ビーム照射によって、効率よく抑えられた。
- (2) 中性子捕捉療法に必須とされる¹⁰B 化合物からの¹⁰B の分布効率は、*p53* 変異型腫瘍細胞よりも *p53* 野生型腫瘍細胞で高いことが培養腫瘍細胞を用いた研究より明らかとなった。
- (3) 低酸素誘導因子 HIF-1 α を knock-out したマウス扁平上皮癌 SCCVII 腫瘍細胞を確立させ、培養状態及びマウス下肢に固形腫瘍を作成後にメトフォルミンに対する感受性を解析したところ、HIF-1 α の欠損によって、グルコース枯渇下培養状態でのメトフォルミンに対する感受性が増強され、常酸素下に比べて低酸素下培養においてメトフォルミンに対する感受性が顕著に増強される事が明らかとなった。さらに、HIF-1 α の欠損が、固形腫瘍へのメトフォルミン併用放射線照射による殺腫瘍細胞効果を顕著に増強する事も明らかとなった。
- (4) ガンマ線照射後の放射線誘発損傷からの回復能がかなり大きい事がすでに明らかとなっているピモニダゾールで標識されないおそらく酸素化されていると思われる Q 腫瘍細胞での、このガンマ線照射後の放射線誘発損傷からの回復現象が、照射直後のメトフォルミン投与によって、かなり抑えられる事も明らかとなった。ただし、ガンマ線照射直後の低酸素毒のテラパザミン投与時の様な感受性自体の増強効果や放射線誘発損傷からの回復現象の非常に効率的な抑制効果は認められなかった。
- (5) γ 線照射後に認められる回復現象が *p53* 変異腫瘍細胞ではほとんど認めない事、 γ 線照射時の線量率が低下すると、*p53* 野生型腫瘍細胞、特にその中でも Q 腫瘍細胞の感受性が低下し、これまでの我々の研究によって明らかになっているように、Q 腫瘍細胞の感受性を高める低温度温熱処置を併用する低酸素細胞細胞毒のテラパザミンの投与などの処置を組み合わせることによって、腫瘍全体としての制御率を高める事が要求された。
- (6) 以前原子炉が 5MW 運転されていた際の担腫瘍実験動物への中性子ビーム照射後の硼素中性子捕捉反応による抗腫瘍効果と、現行の 1MW 運転時の抗腫瘍効果を比較すると、¹⁰B 化合物投与の有無にかかわらず、原子炉出力低下による感受性の低下は、全腫瘍細胞でも Q 腫瘍細胞でも認められ、特に BPA 投与時または Q 腫瘍細胞で顕著であった。また、全腫瘍細胞と Q 腫瘍細胞との感受性の差は、BPA 投与時や低出力時に顕著であった。各¹⁰B 化合物の CBE (Compound Biological Effectiveness) 値は、BPA 投与時、Q 細胞、および出力 5MW 運転時の方が、BSH 投与時、全腫瘍細胞、および 1MW 運転時より顕著であった。以上より、線量率低下によって抗腫瘍効果が低下し、5MW 運転は全腫瘍細胞と Q 細胞との間の感受性の差を 1MW より顕著に低減し、原子炉出力の上昇が¹⁰B 化合物の CBE 値も増大させた。1MW 時 BNCT の施行時では 5MW 時の約 5 倍の時間を要するが、患者は照射中に最適治療体位を保持しなければならない事と上記の腫瘍効果を考え合わせると、BNCT の原子炉

出力としては、1MW よりも 5MW が有用であることが明らかであった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 13 件)

Masunaga S, Uzawa A, Hirayama R, Matsumoto Y, Sakurai Y, Tanaka H, Tano K, Sanada Y, et al. The effect of *p53* status of tumor cells on radio-sensitivity of irradiated tumors with carbon-ion beams compared with γ -rays or reactor neutron beams. *World J Oncol*, 6(4):398-409, 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.14740/wjon941w>.

Masunaga S, Tatebe H, Nishimura Y, Tano K, Sanada Y, et al. The effect of oxygen pressure during incubation with a ^{10}B -carrier on ^{10}B uptake capacity of cultured *p53* wild-type and mutated tumor cells - Dependency on the *p53* status of tumor cells and the type of ^{10}B -carrier. *Int J Radiat Biol*. 2016 Apr;92(4):187-94. doi: 10.3109/09553002.2016.1137104.

Masunaga S, Tano K, Sanada Y, et al. Effect of Tirapazamine, Metformin or Mild Hyperthermia on Recovery from Radiation-Induced Damage in Pimonidazole-Unlabeled Quiescent Tumor Cells. *World J Oncol*. 2017;8(5):137-146. doi: <https://doi.org/10.14740/wjon1058w>.

Moriwaki T, Okamoto S, Sasanuma H, Nagasawa H, Takeda S, Masunaga S, Tano K. Cytotoxicity of tirapazamine (3-amino-1, 2, 4-benzotriazine-1, 4-dioxide)-induced DNA damage in chicken DT40 cells. *Chem Res Toxicol*. 2017 Feb 20;30(2):699-704. doi: 10.1021/acs.chemrestox.6b00417.

Futamura G, Kawabata S, Nonoguchi N, Hiramatsu R, Toho T, Tanaka H, Masunaga S, et al. Evaluation of a novel sodium borocaptate-containing unnatural amino acid as a boron delivery agent for neutron capture therapy of the F98 rat glioma. *Radiat Oncol*. 2017 Jan 23;12(1):26. doi: 10.1186/s13014-017-0765-4.

Kadoda K, Moriwaki T, Tsuda M, Sasanuma H, Ishiai M, Takata M, Ide H, Masunaga S, Takeda S, Tano K. Selective cytotoxicity of the anti-diabetic drug, metformin, in glucose-deprived chicken DT40 cells. *PLoS One*. 2017 Sep 19;12(9):e0185141. doi: 10.1371/journal.pone.0185141.

Masunaga S, Kobayashi J, Tano K, Sanada Y, Suzuki M, Ono K. The Effect of *p53* Status on Radio-sensitivity of Quiescent Tumor Cell Population Irradiated with γ -Rays at Various Dose Rates. *J Clin Med Res*, 2018; 10(11): 815-821. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr3610w>.

Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, Takata T, Suzuki M, Sanada Y, Tano K, Maruhashi A, Ono K. Effect of a change in reactor power on response of murine solid tumors *in vivo*, referring to impact on quiescent tumor cell population. *Int J Radiat Biol*. 2018 Dec 17:1-28. doi: 10.1080/09553002.2019.1558300.

Sanada Y, Sasanuma H, Takeda S, Tano K, Masunaga S. Disruption of Hif-1 α enhances cytotoxic effects of metformin in murine squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Biol*, Jan;94(1):88-96, 2018, DOI:10.1080/09553002.2018.1409443.

Sato T, Masunaga S, Kumada H, Hamada N. Microdosimetric Modeling of Biological Effectiveness for Boron Neutron Capture Therapy Considering Intra- and Intercellular Heterogeneity in ^{10}B Distribution. *Scientific Reports* 8, Article number: 988 (2018) doi:10.1038/s41598-017-18871-0.

Ono K, Tanaka H, Tamari Y, Watanabe T, Suzuki M, Masunaga S. Proposal of absolute biologic effectiveness (ABE) dose for boron neutron capture therapy (BNCT) -The effect of $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ dose can be predicted by nucleo-cytoplasmic ratio or cell size-. *J Radiat Res*, 60, 29-36, 2019. <https://doi.org/10.1093/jrr/rry080>.

Sato T, Masunaga S, Kumada H, Hamada N. Depth Distributions of RBE-Weighted Dose and Photon-Isoeffective Dose for Boron Neutron Capture Therapy. *Radiation Protection Dosimetry*, Advance Access publication 2018 Dec 11, pp. 1-4. Vol. 183, No. 1-2, pp. 247-250, 2019. doi: 10.1093/rpd/ncy235.

Isono A, Tsuji M, Sanada Y, Matsushita A, Masunaga S, Hirayama T, Nagasawa H. Design, synthesis, and evaluation of lipopeptide conjugates of mercaptoundecahydrododecaborate for boron neutron capture therapy. *Chem Med Chem*, 2019 Apr 17;14(8):823-832. <http://dx.doi.org/10.1002/cmde.201800793>.

〔学会発表〕(計 26 件)

Masunaga S, Tano K, Sanada Y, Moriwaki T, Ono K. Characteristics of the response of intratumor quiescent (Q) cells to irradiation, referring to recruitment from Q to proliferating state. Presented at the 15th International Congress of Radiation Research (ICRR), May. 25- 29, 2015, Kyoto, Japan.

Masunaga S, Tatebe H, Nishimura Y, Tano K, Sanada Y, Moriwaki T, Sakurai Y, Tanaka H, Suzuki M, Maruhashi A, Ono K. The effect of oxygen pressure during incubation with a ^{10}B -carrier on ^{10}B uptake capacity of cultured *p53* wild-type and mutated tumor cells. Presented at the 15th International Congress of Radiation Research (ICRR), May. 25- 29, 2015, Kyoto, Japan.

Masunaga S, Sanada Y, Moriwaki T, Tano K, et al. Significance of fractionated administrations of thalidomide combined with γ -ray irradiation from the viewpoint of local tumor response and lung metastasis. Presented at the 2016 Annual Meeting of the American Roentgen Ray Society, Apr 17-22, 2016, Washington DC, USA.

Masunaga S, Sanada Y, Moriwaki T, Tano K, et al. Significance of fractionated administrations of thalidomide combined with γ -ray irradiation from the viewpoint of local tumor response and lung metastasis. Presented at the 71st Korean Congress of Radiology, Sep. 2015.

Masunaga S, Sanada Y, Moriwaki T, Tano K, et al. Significance of fractionated administrations of thalidomide combined with γ -ray irradiation from the viewpoint of local tumor response and lung metastasis. Presented at the 35th National Congress of Radiology, TURKRAD Oct, 2015.

Masunaga S, Sanada Y, Moriwaki T, Tano K, et al. Significance of fractionated administrations of thalidomide combined with γ -ray irradiation from the viewpoint of local tumor response and lung metastasis. Presented at the Societe Francaise de Radiologie, Oct 16-19, 2015.

Masunaga S, Tano K, Sanada Y, et al. The effect of fractionated administration of thalidomide at γ -ray irradiation on tumor response and lung metastasis. Presented at the International Conference on Translational Research in Radiation Oncology - Physics for Health in Europe 2016, Geneva, Switzerland, Feb. 15-19, 2016.

Masunaga S, Tatebe H, Nishimura Y, Tano K, Sanada Y, et al. Effect of oxygen pressure during incubation with a ^{10}B -carrier on ^{10}B uptake capacity of cultured p53 wild - type and mutated tumor cells with reference to dependency on p53 status of tumor cells and types of ^{10}B -carriers. Presented at the 17th International Congress on Neutron Capture Therapy, October 2-7, 2016, Columbia, Missouri, USA.

Kadoda K, Moriwaki T, Fujiike H, Tsuda M, Sasanuma H, Takada Y, Ide H, Takeda S, Masunaga S, Tano K. Anti-diabetic biguanide drugs, metformin and phenformin have genotoxicity upon glucose deprivation in chicken DT40 cells. Presented at the 10th 3R Symposium, Nov.13-17, 2016, Hotel Ichihata, Matsue city, Shimane, Japan.

Masunaga S, Tano K, Sanada Y, et al. K. Radiosensitivity and Capacity to Recover from Radiation-Induced Damage in Pimonidazole-Unlabeled Oxygenated Intratumor Quiescent Cells Depend on *p53 Status* of Tumor Cells. Presented at the 58th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO). Sep 25 - 28, 2016, Boston, MA, USA.

Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, Hirayama R, Matsumoto Y, Uzawa A, Tano K, Sanada Y, et al. Radio-Sensitivity of Pimonidazole -Unlabeled Intratumor Quiescent Cells to γ -Rays, Accelerated Carbon Ion Beams and Boron Neutron Capture Reaction (BNCR). Presented at 9th Young Researchers' BNCT Meeting. Nov 13-15, 2017, Uji, Kyoto, Japan.

Isono A, Masunaga S, Hirayama T, Tsuji M, Nagasawa H. Design and synthesis of new membrane permeable boron carriers for BNCT based on the pepducin technology. Presented at 9th Young Researchers' BNCT Meeting. Nov 13-15, 2017, Uji, Kyoto, Japan.

Masunaga S. Effect of the change in reactor power on the response of murine solid tumors in vivo, also referring to that in quiescent tumor cells, and its clinical significance in boron neutron capture therapy (BNCT). Plenary Lecture – Radiation biology/Physics & Engineering. Presented at 18th International Congress on Neutron Capture Therapy. Oct 28 - Nov 2, 2018, Taipei, Taiwan.

Sanada Y, Takata T, Sakurai Y, Tanaka H, Tano K, Masunaga S. Disruption of Hif-1 α enhances the sensitivity to BNCT in murine squamous cell carcinoma. Poster Presentation. Presented at 18th International Congress on Neutron Capture Therapy. Oct 28 - Nov 2, 2018, Taipei, Taiwan.

Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, Takata T, Tano K, Sanada Y, Suzuki M, Maruhashi A, Ono K. Effect of the Change in a Reactor Power on the Response of Murine Solid Tumors in Vivo, Referring to that in Intratumor Quiescent Cells and Its Clinical Significance in Boron Neutron Capture Therapy (BNCT). Presented at 104th Scientific Assembly and Annual Meeting, Radiological Society of North America, Nov 25-30, 2018, Chicago, IL, USA.

増永慎一郎、腫瘍内微小環境とハイパーサーミア、第 18 回関西ハイパーサーミア研究会、特別講演 I、2016 年 6 月 26 日、京都

増永慎一郎、櫻井良憲、鈴木 実、田中浩基、丸橋 晃、田野恵三、真田悠生、近藤夏子、渡邊 翼、高田卓志、小野公二、抗腫瘍効果から見た中性子捕捉療法の治療生物学的解釈、第 45 回放射線による制癌シンポジウム、2016 年 7 月 15 日、大阪

永澤秀子、磯野蒼、平山祐、奥田健介、増永慎一郎、ペプデュシン送達システムを基盤とする膜透過性ホウ素キャリアの開発、第 45 回放射線による制癌シンポジウム、2016 年 7 月 16 日、大阪

増永慎一郎、BNCT を含む放射線治療において腫瘍内酸素状況が及ぼす局所制御率と肺転移能への影響、第 13 回日本中性子捕捉療法学会学術大会、教育講演、2016 年 8 月 6 日、東京

増永慎一郎、日本中性子捕捉療法学会 BNCT 人材育成委員会の活動報告、第 13 回日本中性子捕捉療法学会学術大会、ワークショップ 1「日本中性子捕捉療法学会ワーキンググループの報告」、2016 年 8 月 7 日、東京

21 増永慎一郎、櫻井良憲、鈴木 実、田中浩基、田野恵三、近藤夏子、渡邊 翼、真田悠生、他、治療生物学的および放射線腫瘍学的視点から見た硼素中性子捕捉療法の特性、第 19 回癌治療増感研究シンポジウム、次世代がん治療を創ろう - 高精度放射線・粒子線・創薬・免疫・温熱 -、シンポジウム(セッション 1-1) 最先端の粒子線治療、2017 年 2 月 3-4 日、奈良

22 真田悠生、田野恵三、増永慎一郎、低グルコース環境における腫瘍細胞の放射線抵抗性獲得

- について、第 19 回癌治療増感研究シンポジウム、次世代がん治療を創ろう～高精度放射線・粒子線・創薬・免疫・温熱～、シンポジウム(セッション 3-2) 最先端の粒子線治療、2017 年 2 月 3 - 4 日、奈良
- 23 松本孔貴、古澤佳也、平山亮一、鶴澤玲子、増永慎一郎、安藤興一、榮武二、坪井康次、櫻井英幸、陽子線・炭素イオン線の生物効果、第 46 回放射線による制癌シンポジウム、2017 年 6 月 17 日、名古屋
- 24 増永慎一郎、治療生物学および放射線腫瘍学的視点から見たホウ素中性子捕捉療法の特徴、株式会社 CICS 招聘講演、2018 年 5 月 15 日、国立がん研究センター研究所研究棟 12 階 12A 会議室、東京
- 25 増永慎一郎、「原子炉実験所」から「複合原子力科学研究所」へ、付)中性子捕捉療法におけるハイパーサーミアの貢献、特別発言、第 20 回関西ハイパーサーミア研究会、2018 年 6 月 30 日、熊取、大阪
- 26 松本孔貴、古澤佳也、平山亮一、鶴澤玲子、増永慎一郎、安藤興一、榮武二、石川仁、坪井康次、櫻井英幸、放射線の生物効果における量と質とタイミング～細胞致死と転移抑制から～、第 21 回菅原・大西記念癌治療増感シンポジウム in 奈良、2019 年 2 月 2-3 日、奈良

【図書】(計 1 件)

Masunaga S. Tumor Microenvironment and Hyperthermia. In Hyperthermic Oncology from Bench to Bedside, ed. by Satoshi Kokura, Toshikazu Yoshikawa and Takeo Ohnishi, Springer Science + Business Media, Singapore, Pte Ltd. doi 10.1007/978-981-10-0719-4, pp 151-172, 2016.

【その他】(計 1 件)

佐藤達彦、増永慎一郎、熊田博明、浜田信行、ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) によるがん細胞殺傷効果の理論的な予測に成功 - 新しい薬剤の開発や治療計画の最適化に役立つ数理モデルを開発 - 、プレス発表、URL http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2017/180202_4.html、日本原子力研究開発機構(2018Feb02)、京都大学(2018Feb06)、筑波大学(2018Feb02)、電力中央研究所(2018Feb02)

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：永澤 秀子
ローマ字氏名：NAGASAWA, Hideko
所属研究機関名：岐阜薬科大学
部局名：薬学部
職名：教授
研究者番号 (8 桁)：90207994

研究分担者氏名：田野 恵三
ローマ字氏名：TANO, Keizo
所属研究機関名：京都大学
部局名：複合原子力科学研究所
職名：准教授
研究者番号 (8 桁)：00183468

研究分担者氏名：真田 悠
ローマ字氏名：SANADA, Yu
所属研究機関名：京都大学
部局名：複合原子力科学研究所
職名：助教
研究者番号 (8 桁)：50738656

(2)研究協力者

研究協力者氏名：武田 俊一
ローマ字氏名：TAKEDA, Shun-ichi

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。