

令和 4 年 6 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07632

研究課題名(和文)照射放射線質の違いによるがん転移能への影響に関するデータベース作成

研究課題名(英文) Database of effect of different radiation on cancer metastatic potential

研究代表者

小泉 雅彦 (Koizumi, Masahiko)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：90186594

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：放射線(光子線、陽子線、炭素イオン線)照射におけるがんの転移メカニズムを分子生物学的に解明した。1回線量、効果が高い線質、顕著に効果がみられる遺伝型、細胞コンディションなどの指標を各がん種で求め、データベース化した。肺がん、乳がん、膵がん細胞株に対し線、陽子線、炭素イオン線を照射し、細胞浸潤能への影響を検討し、線照射に比べ、炭素イオン線は浸潤能の抑制効果が、がん種に関係なく見られることが示唆された。マウスの尾静脈から線および炭素イオン線照射72時間後の乳がん細胞、膵がん細胞、肺がん細胞を接種し、肺転移能を調べ、炭素イオン線照射細胞を接種されたマウスの肺転移は有意に抑制される結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、光子線は局所制御を高め、隣接正常臓器への過照射を避けるため、強度変調放射線治療(IMRT)や低位放射線照射が急速に普及してきている。更に、炭素イオン線や陽子線といった粒子線を用いた放射線治療により、今まで治療成績が不良であった腫瘍に対しても、良好な治療成績が得られている。外科、化学療法を含む集学的な局所療法の進歩で、良好な局所制御がなされるようになってきている現在においても、今なおがんの遠隔転移は最大の課題であり、がん転移の有無は生存率に大きく影響し、がん患者の予後に関わる。初期治療からの放射線治療において転移予防を視野に入れた放射線治療法の開発として、本課題は分子生物学的示唆を与えた。

研究成果の概要(英文)：The mechanisms of cancer metastases induced by irradiation (photon, proton, and carbon ion beams) were elucidated from a molecular biological perspective. The indices such as line dose, irradiation type, genotype with pronounced effect, and cell condition were determined for each cancer type and compiled into a database. The effects of γ -ray, proton, and carbon-ion irradiation on the invasive potential of lung, breast, and pancreatic cancer cell lines were investigated, and it was suggested that carbon-ion irradiation had an inhibitory effect on invasive potential compared to γ -ray, regardless of cancer type. The lung metastasis was examined by inoculating breast, pancreatic, and lung cancer cells from the tail vein of mice after 72 hours of γ -ray and carbon-ion irradiation, and the lung metastatic potential was significantly suppressed in mice inoculated with carbon-ion irradiated cells.

We provided a molecular biological suggestion for the radiotherapy methods to prevent metastases.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：線 炭素イオン線 陽子線 細胞浸潤能 転移能

1. 研究開始当初の背景

研究開始当時の状況として、光子線は局所制御を高め、隣接正常臓器への過照射を避けるため、強度変調放射線治療 (IMRT) や低位放射線照射が急速に普及している時期であった。更に、炭素イオン線や陽子線といった粒子線を用いた放射線治療により、今まで治療成績が不良であった腫瘍に対しても、良好な治療成績が得られるようになった。しかし、外科、化学療法を含む集学的な局所療法の進歩で、良好な局所制御がなされるようになってきている状況においても、今なおがんの遠隔転移は最大の課題であることには変わりなかった。がん転移の有無は生存率に大きく影響し、がん患者の予後に関わる。よって、初期治療からの放射線治療においても転移予防を視野に入れる必要があった。

2. 研究の目的

本研究課題では、放射線 (光子線、陽子線、炭素イオン線) 照射におけるがんの転移メカニズムを分子生物学的に解明すると同時に、機能解析、in vivo 実験へと進めることにより、遠隔転移抑制を視野に入れた放射線治療成績向上のための具体的な生物学的因子を考慮した指標 (1 回線量、効果が高い線質、顕著に効果がみられる遺伝型、細胞コンディションなど) を各がん種各で求め、データベース化することを目的として開始された。

3. 研究の方法

X 線照射は大阪大学医学部保健学科の 4 MVLinac で、線照射は大阪大学医学部医学科ガンマセル (^{137}Cs) で、炭素イオン線は放射線医学総合研究所 HIMAC (290 MeV/u) で、陽子線は兵庫県立粒子線治療センター (190 MeV/u) で行った。殺細胞効果はコロニーアッセイを、浸潤能は Matrigel invasion assay を遊走能は boydenchamber assay を用いた。また、タンパク発現解析は westernblot で、遺伝子発現解析は、qRT-PCR で行った。マウスモデルとしてメス 6 週齢の Balb/c マウスを用いた。

4. 研究成果

様々な癌種における光子線・粒子線の細胞遊走能、浸潤能の比較

各種細胞株 (肺がん: A549, EBC-1、乳がん: MDA-MB-231、膵がん: AsPC-1, Panc-1、血管内皮細胞: HUVEC, ECV304) に X 線、炭素イオン線、陽子線を段階的に (0.5, 2, 10 GyE) 照射し、それぞれの細胞株がもつ遊走能、浸潤能を比較検討した。Non-IR (非照射細胞) の結果を 1.00 として、その他の線量を照射した場合の結果を相対値で示した。1.00 よりも値が大きい場合、細胞遊走能・浸潤能が亢進している事となる。結果、 γ 線照射された細胞の遊走能、浸潤能は低線量で亢進したが、炭素イオン線照射では抑制されていた。陽子線を照射された細胞は、低線量でこれらの能力が亢進、高線量で抑制された (表 1)。

表 1: X 線、炭素イオン線、陽子線が細胞遊走・浸潤能に与える影響の比較

遊走能まとめ								*p<0.05 (v.s. Non-IR)	浸潤能まとめ								*p<0.05 (v.s. Non-IR)
X-Ray	A549	EBC-1	MM231	AsPC-1	Panc-1	HUVEC	ECV304		X-Ray	A549	EBC-1	MM231	AsPC-1	Panc-1	HUVEC	ECV304	
Non-IR	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00		Non-IR	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
0.5Gy	1.24	1.42*	1.18	1.32*	1.17	1.46*	1.55*		0.5Gy	1.16	1.54*	1.15	1.34*	1.12	1.42*	1.56*	
2Gy	1.42*	1.34	1.08	1.21	1.16	1.47	1.52		2Gy	1.25	1.49	1.03	1.11	1.01	1.43	1.53	
10Gy	0.72	0.68	0.89	0.83	0.92	0.97	0.98		10Gy	0.82	0.94	0.76	1.04	0.78	0.97	0.91	
Carbon									Carbon								
Non-IR	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00		Non-IR	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
0.5GyE	0.71*	0.63*	0.90	0.77*	0.87	0.52*	0.59*		0.5GyE	0.66*	0.36*	0.44*	0.39*	0.42*	0.20*	0.39*	
2GyE	0.32	0.21	0.46*	0.41	0.55*	0.04	0.21		2GyE	0.53	0.18	0.32	0.23	0.31	0.12	0.25	
10GyE	0.07	0.04	0.17	0.28	0.32	0.06	0.14		10GyE	0.31	0.07	0.21	0.08	0.07	0.02	0.05	
Proton									Proton								
Non-IR	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-	1.00		Non-IR	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-	1.00	
0.5Gy	1.22	1.47*	1.14	1.31*	1.10	-	1.50*		0.5Gy	1.03	0.93	1.10	1.09	1.15	-	1.08	
2Gy	1.41*	1.32	1.06	1.13	1.02	-	1.51		2Gy	0.97	1.02	0.99	1.13	1.04	-	1.02	
10Gy	0.24	0.43	0.31*	0.16	0.09*	-	0.57		10Gy	0.36*	0.13*	0.03*	0.08*	0.09*	-	0.14*	

重粒子線の LET の違いによる殺細胞効果ならびに細胞浸潤能に与える影響

ヒト乳がん細胞 MDA-MB 231 に対する炭素イオン線照射後のコロニー形成試験の結果を Fig.1 に示す。その結果、LET15 keV/ μm の条件に比べて、50, 85 keV/ μm の LET を持つ炭素イオン線の方が、同じ線量であっても殺細胞効果が高いことが分かった。しかし、50 keV/ μm と 85 keV/ μm の間には、有意な殺細胞効果の差は、なかった (Fig.1B)。

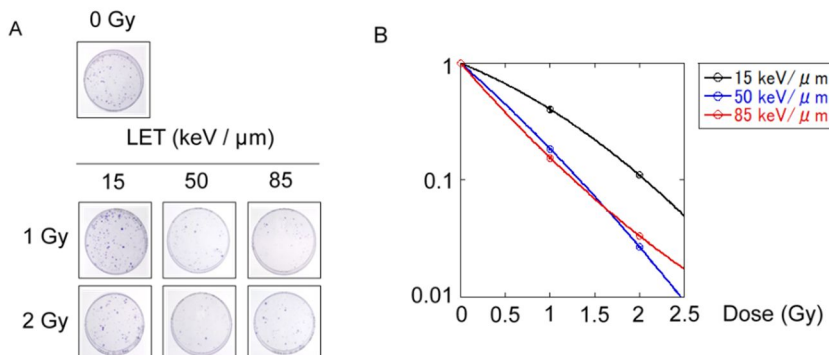


Fig.1 乳がん細胞 MDA-MB 231 における LET 別照射による細胞生残率の違い。A. 各条件のコロニー形成の様子。B. 細胞生残率曲線。横軸に線量、縦軸に細胞生残率をプロットした。

次に各 LET における細胞浸潤能を検討した結果、殺細胞効果が同程度であった 50, 85 keV/μm の間に有意な差はみられなかったが、線量依存的に浸潤細胞数が減少していることが分かった (Fig.2 A, B)。更に、同一の細胞生残率 (70% 生残) となる様に、各 LET の条件下で細胞に照射し細胞浸潤能を比較検討した。その結果、同一の細胞生残率にも関わらず LET 依存的に細胞浸潤能が抑制された (Fig.2 C, D)。これらの細胞実験を基に、LET 依存的に細胞浸潤能が抑制される現象に対する分子メカニズムを探索した。

様々な予備実験を経て、小胞体ストレスマーカーである eIF2 と calmodulin の発現に着目することとした。タンパク発現解析の結果、炭素イオン線照射された細胞の calmodulin の発現が、線量依存的に抑制されていた (Fig.3 A)。

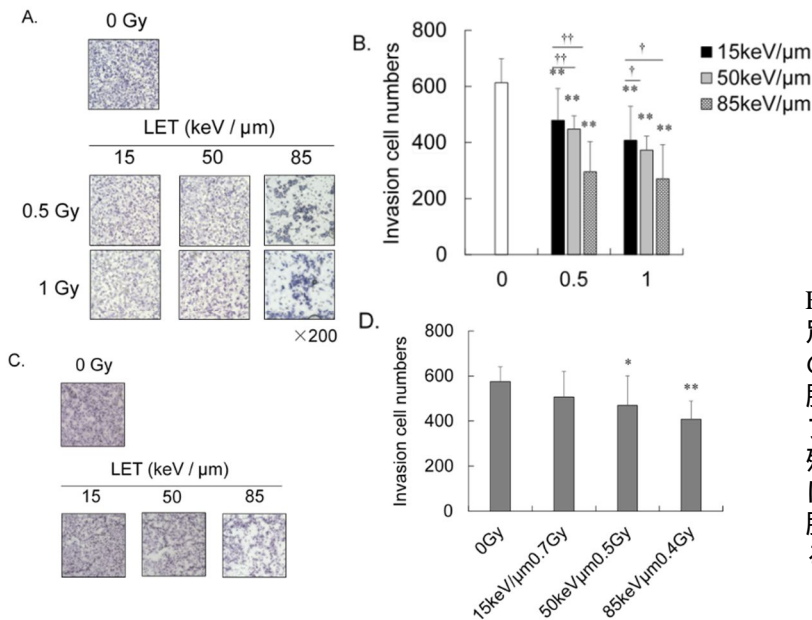
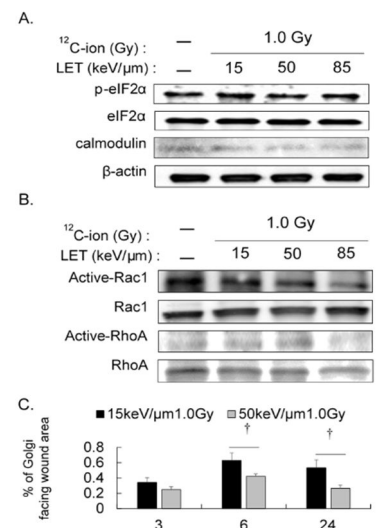


Fig.2 乳がん細胞 MDA-MB 231 における LET 別照射による浸潤細胞の違い。A. 各 LET 条件の細胞浸潤の様子。B. 各 LET 条件における細胞浸潤能。横軸に線量、縦軸に浸潤細胞数をプロットした。C. 各 LET における同一細胞生残率線量照射後の細胞浸潤の様子。D. 各 LET における同一細胞生残率線量照射における細胞浸潤能。横軸は、各 LET 値ならびに対応する線量、縦軸に浸潤細胞数をプロットした。

そこで、細胞内カルシウム濃度と関わり、細胞浸潤に関わる Rho ファミリータンパクである RhoA ならびに Rac1 の発現を検討した。すると、RhoA ならびに Rac1 の活性型発現が抑制された (Fig.3 B)。最後に、細胞方向性を決定する因子である細胞内小器官であるゴルジ体の位置を検討した。すると、細胞運動の方向に向くはずのゴルジ体の向きが、炭素イオン線の LET 依存的に均一性を失っていた (Fig.3 C)。

本実験結果より、LET が、がん浸潤能の抑制に寄与することが示された。また、そのメカニズムは、炭素イオン線照射によって、細胞内カルシウム濃度調節に関与する Calmodulin の抑制を介して、細胞運動ならびに浸潤能に関わる Rho ファミリータンパクの抑制であった。今後の炭素イオン線治療において最適な照射条件 (LET) の選定を行なう事は、殺細胞効果の観点だけでなく、転移抑制効果の面で重要な因子となる事が示された。

Fig.3 乳がん細胞を用いた、LET 依存性細胞浸潤抑制メカニズムの解析。A. eIF2α のリン酸化発現、ならびに calmodulin の発現検討。B. 炭素イオン線照射による、Rho ファミリータンパクに与える影響。C. 炭素イオン線の細胞運動に与える影響。



ピタバスタチンの細胞浸潤能制作用

先行研究により、コレステロール改善薬の 1 種であるピタバスタチンに抗転移効果があることが分かった。そこで、放射線と併用する事で、更に細胞浸潤が抑制できるか否かを検討した。乳がん細胞株 MDA-MB-231 に対して、γ線 0.4, 1 Gy もしくは炭素イオン線 0.1, 0.25 Gy を照射し、24 時間後の細胞浸潤能を観察した。また、ピタバスタチンを 1 μM 投与した照射群を非投与群と比較検討した。その結果、γ線、炭素イオン線ともにピタバスタチン併用群で有意な浸潤抑制効果がみられた (Fig. 4A)。特に、炭素イオン線単独でも細胞浸潤抑制効果がみられるが、ピタバスタチンを投与すると、更に浸潤能を抑制できることが示された。この結果を基に、マウス尾静脈よりがん細胞を接種する、肺転移モデルを用いて、細胞実験と同様の結果が得られるか否かを検討した。その結果、γ線、炭素イオン線共にピタバスタチン併用群で有意に肺転移が抑制された (Fig. 4B)。

次に、ピタバスタチンの効果を阻害する事で細胞浸潤能がリカバーするか否かを検討した。その方法として、ピタバスタチンの抑制下流に存在する Mevalonate を加える事でカスケードを維持させる手法を用いた。ピタバスタチン 1 μM にさらに Mevalonate を 0.1 μM を細胞に投与し、24 時間後照射を開始した。さらに、照射 24 時間後の細胞に対して細胞浸潤能を検討した。その結果、予測通り、ピタバスタチンと Mevalonate を同時投与された細胞の浸潤能は、γ線、炭素イオン線照射どちらにおいてもリカバーがみられた (Fig. 4C)。つまり、ピタバスタチンがもたらす浸潤抑制効果は、放射線の効果と独立している可能性が考えられる。この細胞浸潤抑制効果のメカニズムとして、ピタバスタチンは基底膜分解酵素の 1 つである MMP-2 (matrix metalloproteinase-2) の活性を阻害することが分かった (Fig. 4D)。

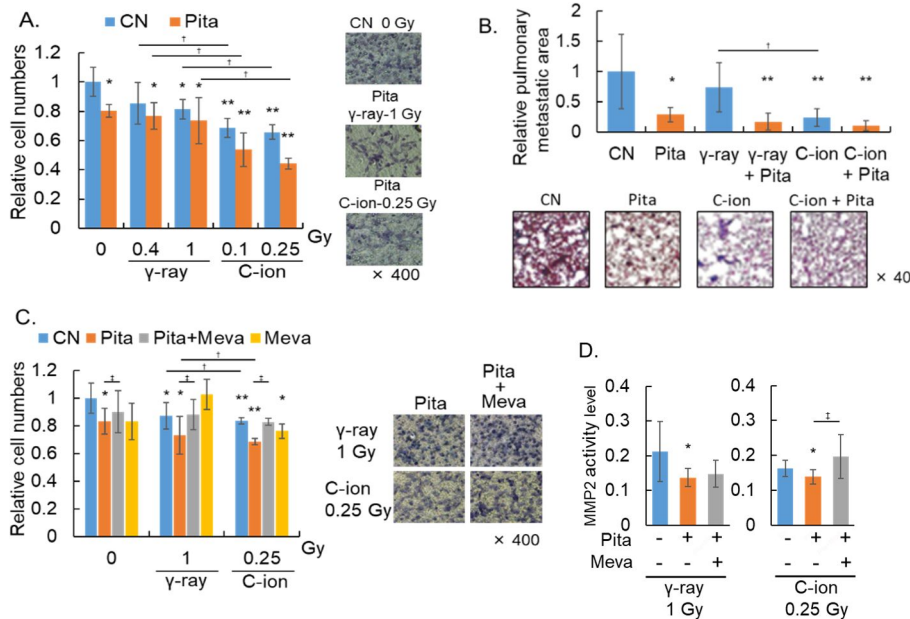


Fig.4 乳がん細胞 MDA-MB 231 における放射線とピタバスタチン併用による浸潤細胞の違い。(* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$) 有意差検定は student t-test で行った。A. 各条件の細胞浸潤の様子。横軸に線量、縦軸に浸潤細胞数をプロットした。B. 各条件におけるマウス肺の転移結節の割合とその様子。横軸に各種条件、縦軸に転移結節で占められる面積の割合をプロットした。C. ピタバスタチンと Mevalonate 併用による細胞浸潤能の検討。横軸に条件、縦軸に浸潤細胞の割合をプロットした。D. MMP-2 活性の検討。

Chk1 inhibitor の放射線誘発性がん転移亢進抑制効果

かつてより放射線増感効果を期待されていた Chk1 の浸潤抑制効果を検証するために、薬剤単体で毒性を持たない濃度を MTT assay により算出した (Fig. 5A)。その濃度である 1 μM の PD 407824 (Chk1 inhibitor) を添加し γ 線照射した際の殺細胞効果を検討し、放射線増感効果を認めた (Fig. 5B)。更に、PD407824 を添加し、 γ 線照射を行うと、0.5 Gy 照射により細胞浸潤能が増加する一方、PD407824 を添加している場合、浸潤能が抑制した。その効果は Chk1 を阻害する事でリカバリーする事も示された (Fig. 5E)。

次に、PD407824 がターゲットにしている細胞浸潤関連遺伝子をマイクロアレイ解析にて検討した。177 個の候補遺伝子があがった (data not shown)。その中でも、顕著な変化を示した S100A4 遺伝子に着目することにした。まず qRT-PCR にて、S100A4 の遺伝子変化ならびに MMP-2 の遺伝子変化を検討した。その結果、細胞浸潤の結果と同様の傾向となった (Fig. 6A)。その結果を基に、ウエスタンブロット法を用いて、 γ 線照射ならびに γ 線と PD407824 の併用時における S100A4 の発現を検討した。また、MMP-2 の活性も併せて検討した。その結果、 γ 線 0.5 Gy では S100A4 の発現が亢進し、PD407824 併用すると S100A4 の発現は抑制された。MMP-2 の活性に関しても同様の結果となった (Fig. 6B-E)。

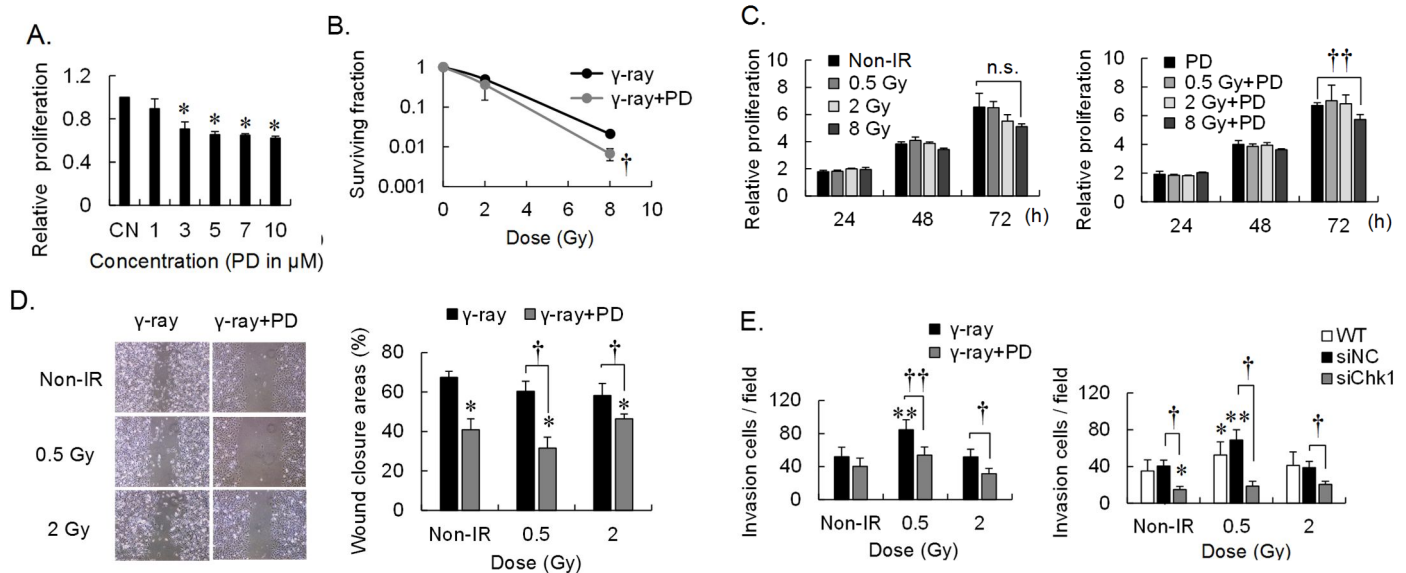


Fig.5 乳がん細胞 MDA-MB 231 における放射線と PD407824 併用による浸潤細胞の違い。(* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, † $p < 0.05$, †† $p < 0.001$) 有意差検定は student t-test で行った。A. PD407824 の細胞毒性試験。横軸は、薬剤濃度、縦軸は細胞の相対生残率。B. コロニーアッセイによる殺細胞効果。横軸に線量、縦軸に細胞生残率をプロットした。C. 放射線照射ならびに放射線と PD407824 併用の細胞増殖能に与える効果の検討。横軸に時間、縦軸に浸潤細胞の割合をプロットした。D. 放射線照射ならびに放射線と PD407824 併用の細胞遊走能に与える効果の検討。横軸に線量、縦軸に浸潤細胞の割合をプロットした。E. 放射線照射ならびに放射線と PD407824 併用の細胞浸潤能に与える効果の検討。横軸に線量、縦軸に浸潤細胞の割合をプロットした。

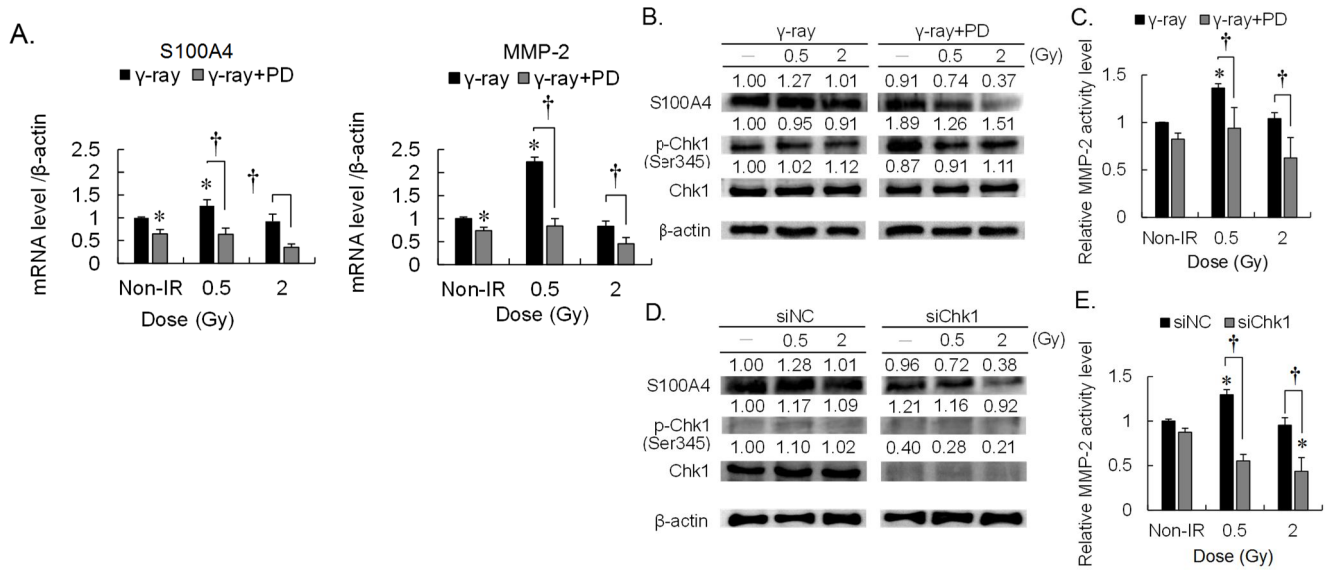


Fig.6 乳がん細胞 MDA-MB 231 における放射線と PD407824 併用による浸潤関連遺伝子・タンパク発現の違い。 (* $p < 0.05$, † $p < 0.05$,) 有意差検定は student t-test で行った。 A. qRT-PCR を用いた放射線と PD407824 併用による S100A4 ならびに MMP-2 の変化。横軸は、線量、縦軸は遺伝子レベル。 B. C. ウェスタンブロット法ならびにエンザイムアクティビティーアッセイによる S100A4 と MMP-2 の活性変化 D. E. PD407824 阻害環境下でのウェスタンブロット法ならびにエンザイムアクティビティーアッセイによる S100A4 と MMP-2 の活性変化。

最後にマウス肺転移モデルを作成し、PD407824 が放射線誘発性浸潤能を抑制できるか否かを検討した。マウスを未処置群、γ線照射群、PD407824 投与群、γ線薬剤併用群を作成した。放射線照射した細胞の中で 72 時間生存している細胞を照射後生存細胞として、尾静脈から投与した。

その後、PD407824 を 2.0 mg/kg の濃度で腹腔投与を毎日行った。その結果、PD407824 群ならびに γ線薬剤併用群では、表面の肺転移結節がみられなかった。そこで、肺をパラフィン包埋し、薄切標本を作製する事で、微小な転移面積を比較したところ、γ線薬剤併用群が最も転移を抑制していることが示された (Fig.7 A-C)。

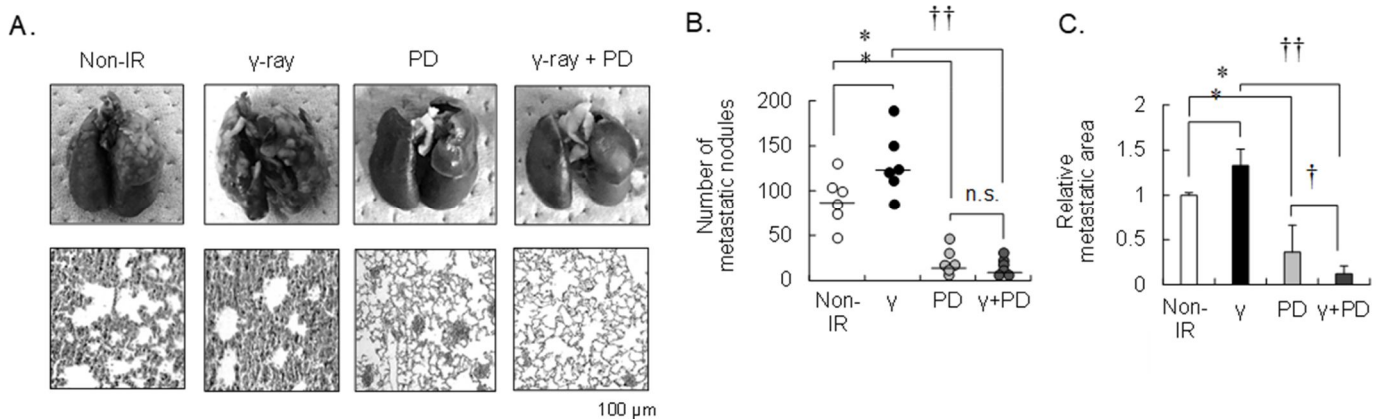


Fig.7 マウスを用いた肺転移モデルによる PD407824 の転移抑制効果 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, † $p < 0.05$, †† $p < 0.001$) 有意差検定は student t-test で行った。 A. 各条件の肺転移の様子。 B. 肺表面の転移結節カウントの比較。横軸は、各条件、縦軸は転移結節数。 C. 薄切標本における転移面積の割合。横軸は各条件、縦軸は、がん細胞存在面積の相対値。

本研究課題によって、光子線と粒子線、特に重粒子線のがん転移に与える影響がみえてきた。また、光子線で亢進するがん転移関連因子を制御する因子も複数発見することができた。今後、これらのメカニズムを駆使し、がん転移抑制を修飾した放射線治療法を確立していくことが重要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 TAMARI KEISUKE, SANO KEISUKE, LI ZHILIAO, SEO YUJI, OTANI KEISUKE, TATEKAWA SHOTARO, TORATANI MASAYASU, TAKAOKA YUJI, TAKAHASHI YUTAKA, MINAMI KAZUMASA, ISOHASHI FUMIAKI, KOIZUMI MASAHIKO, OGAWA KAZUHIKO	4. 巻 39
2. 論文標題 Ro 90-7501 Is a Novel Radiosensitizer for Cervical Cancer Cells that Inhibits ATM Phosphorylation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4805 ~ 4810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.13665	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Wang Luqi, Wang Yue, Chen Andy, Teli Meghana, Kondo Rika, Jalali Aydin, Fan Yao, Liu Shengzhi, Zhao Xinyu, Siegel Amanda, Minami Kazumasa, Agarwal Mangilal, Li Bai-Yan, Yokota Hiroki	4. 巻 33
2. 論文標題 Pitavastatin slows tumor progression and alters urine-derived volatile organic compounds through the mevalonate pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 13710 ~ 13721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201901388R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakano Hisashi, Minami Kazumasa, Yagi Masashi, Imaizumi Hiromasa, Otani Yuki, Inoue Shinichi, Takashina Masaaki, Seo Yuji, Takahashi Yutaka, Sumida Iori, Ogawa Kazuhiko, Koizumi Masahiko	4. 巻 59
2. 論文標題 Radiobiological effects of flattening filter-free photon beams on A549 non-small-cell lung cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 442 ~ 445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rry041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Yutaka, Yasui Tomohiro, Minami Kazumasa, Tamari Keisuke, Hayashi Kazuhiko, Otani Keisuke, Seo Yuji, Isohashi Fumiaki, Koizumi Masahiko, Ogawa Kazuhiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Carbon ion irradiation enhances the antitumor efficacy of dual immune checkpoint blockade therapy both for local and distant sites in murine osteosarcoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 9364 ~ 9378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26551	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imaizumi Hiromasa, Sato Katsutoshi, Nishihara Asuka, Minami Kazumasa, Koizumi Masahiko, Matsuura Nariaki, Hieda Miki	4. 巻 109
2. 論文標題 X-ray-enhanced cancer cell migration requires the linker of nucleoskeleton and cytoskeleton complex	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1158 ~ 1165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13545	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Kondo R, Minami K, Koizumi M
2. 発表標題 Comparision of the effect of X-ray, carbon ion beam and proton beam on metastatic potential.
3. 学会等名 PTCOG 58th (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Minami K, Kondo R, Koizumi M, Ogawa K
2. 発表標題 Combination of carbon ion irradiation with dual immune checkpoint blockade therapy enhances local and distant antitumor efficacy.
3. 学会等名 58th AnnualConference of the Particle Therapy Co-Operative Group (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sagawa T, Ohira S, Ueda Y, Akino Y, Mizuno H, Matsumoto M, Miyazaki M, Koizumi M, Teshima T
2. 発表標題 Dosimetric effect of rotational setup errors in stereotactic radiosurgery with HyperArc for single and multiple brain metastases.
3. 学会等名 7大学連携個別化がん医療実践者養成プラン, 第2回国際がん研究シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kondo R, Adachi T, Minami K, Koizumi M
2. 発表標題 Comparision of the effect of X-ray, carbon ion beam and proton beam on metastatic potential.
3. 学会等名 PTCOG 57th (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiko Koizumi, Yutaka Takahashi, Tomohiro Yasui, Kazumasa Minami, Keisuke Tamari, Kazuhiko Hayashi, Keisuke Otani, Yuji Seo, Fumiaki Isohashi, Kazuhiko Ogawa
2. 発表標題 Combination of carbon ion irradiation with dual immune checkpoint blockade therapy enhances local and distant antitumor efficacy
3. 学会等名 The 6th Taiwan Japan Radiation Oncology Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 松本 光弘, 小泉 雅彦, 川守田 龍	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 186
3. 書名 新・医用放射線科学講座 放射線腫瘍学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	沖本 智昭 (Okimoto Tomoaki) (20295067)	神戸大学・医学研究科・客員教授 (14501)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山本 浩文 (Yamamoto Hirofumi) (30322184)	大阪大学・医学系研究科・教授 (14401)	
研究分担者	出水 祐介 (Demizu Yusuke) (50452496)	神戸大学・医学研究科・客員准教授 (14501)	
研究分担者	皆已 和賢 (Minami Kazumasa) (90634593)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関